**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhixa 2000 IU (20 mg)/0,2 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

10 000 IU/ml (100 mg/ml) инжекционен разтвор

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа еноксапарин натрий (enoxaparin sodium) 2 000 IU анти-Ха активност (еквивалентни на 20 mg) в 0,2 ml вода за инжекции.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Еноксапарин натрий е биологично вещество, получено чрез алкална деполимеризация на хепарин бензилов естер, получен от свинска чревна лигавица.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция)
Бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Inhixa е показан при възрастни за:

- Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск, по-специално такива, които са подложени на ортопедична операция или обща хирургия, включително онкологична операция.
- Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване (например остра сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, тежки инфекции, ревматични заболявания) и намалена подвижност, с повишен риск от венозна тромбоемболия
- Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ), с изключение на БЕ, която изисква тромболитична терапия или хирургично лечение.
- Продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак.
- Предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.
- Остър коронарен синдром:
    - Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента, в комбинация с ацетилсалицилова киселина перорално (NSTEMI).
    - Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI), включително пациенти, които трябва да бъдат лекувани медикаментозно или с последваща перкутанна коронарна интервенция (PCI).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск*

Индивидуалният тромбоемболичен риск при пациентите може да се изчисли с помощта на валидиран модел за стратификация на риска.
При пациенти с умерен риск от тромбоемболия, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 2000 IU (20 mg) веднъж дневно, приложени чрез подкожна (s.c.) инжекция. При операции с умерен риск, предоперативното започване на приложението (2 часа преди хирургичната интервенция) на 2000 IU (20 mg) еноксапарин натрий е с доказана ефикасност и безопасност.

При пациенти с умерен риск, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи за минимален период от 7-10 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвижване). Профилактиката трябва да продължи, докато пациентът вече не е със значително намалена подвижност.

При пациенти с висок риск от тромбоемболия, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно, приложени чрез s.c. инжекция, като за предпочитане се започне 12 часа преди операцията. Ако има нужда от започване на предоперативната профилактика с еноксапарин натрий по-рано от 12 часа (напр. високорискови пациенти в очакване на отложена ортопедична операция), последната инжекция трябва да се приложи не по-късно от 12 часа преди операцията и да се възобнови 12 часа след операцията.

- При пациенти, подложени на голяма ортопедична операция, се препоръчва удължаване на антитромбозната профилактика до 5 седмици.
- При пациенти с висок риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ), подложени на коремна или тазова операция поради карцином, се препоръчва удължаване на антитромбозната профилактика до 4 седмици.

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти*
Препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно чрез s.c. инжекция. Лечението с еноксапарин натрий се назначава за минимум 6 до 14 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвижване) на пациента. Не е установена полза от лечение за повече от 14 дни.

*Лечение на ДВТ със или без БЕ*
Еноксапарин натрий трябва да се приложи s.c. като инжекция от 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно или инжекция от 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно.
Схемата трябва да бъде избрана от лекаря на базата на индивидуална оценка, включително оценка на риска от тромбоемболия и риска от кървене. Схемата от 150 IU/kg (1,5 mg/kg), приложени веднъж дневно, трябва да се използва при пациенти без усложнения, с нисък риск от рецидив на ВТЕ. Схемата от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложени два пъти дневно, трябва да се използва при всички други пациенти, като тези със затлъстяване, със симптоматична БЕ, карцином, рецидивираща ВТЕ или проксимална венозна тромбоза (на илиачната вена).

Лечението с еноксапарин натрий обикновено се назначава за период средно 10 дни. Когато е подходящо, трябва да се започне перорална антикоагулантна терапия (вж. "Преминаване от еноксапарин натрий на перорални антикоагуланти" в края на точка 4.2).

При продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак лекарите трябва внимателно да преценят индивидуалните рискове от тромбоемболия и кървене при пациента. Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg), прилагана два пъти дневно чрез подкожни инжекции в продължение на 5 до 10 дни, последвано от 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно подкожно инжектиране в продължение на до 6 месеца. Ползата от продължителната антикоагулантна терапия трябва да бъде оценена повторно след 6 месеца лечение.

*Предотвратяване на образуването на тромби по време на хемодиализа*
Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg) еноксапарин натрий.
При пациенти с висок риск от кървене, дозата трябва да се намали до 50 IU/kg (0,5 mg/kg) за двоен съдов достъп или 75 IU/kg (0,75 mg/kg) за единичен съдов достъп.

По време на хемодиализа еноксапарин натрий трябва да се инжектира в артериалната кръвна линия в началото на диализната сесия. Ефектът на тази доза обикновено е достатъчен за сесия

от 4 часа; ако обаче се открият фибринови пръстени, например след по-дълга от нормалното сесия, може да се приложи допълнителна доза от 50 IU до 100 IU/kg (0,5 до 1 mg/kg).

Липсват данни при пациенти, които използват еноксапарин натрий за профилактика или лечение и по време на хемодиализни сесии.

*Остър коронарен синдром: лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента*
Препоръчителната доза еноксапарин натрий за лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI е 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа чрез s.c. инжекция, приложена в комбинация с антитромбоцитна терапия. Лечението трябва да се приложи за най-малко 2 дни и да продължи до постигане на клинично стабилизиране. Обичайната продължителност на лечение е от 2 до 8 дни.

Ацетилсалицилова киселина се препоръчва при всички пациенти без противопоказания, при начална перорална натоварваща доза от 150–300 mg (при нелекувани с ацетилсалицилова киселина пациенти) и поддържаща доза от 75–325 mg/ден дългосрочно, независимо от стратегията на лечение.

За лечение на остър STEMI препоръчителната доза еноксапарин натрий е единична интравенозна (i.v.) болус инжекция от 3000 IU (30 mg) плюс доза от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена s.c., последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена s.c. на всеки 12 часа (максимално 10 000 IU (100 mg) за всяка от първите две s.c. дози). Едновременно трябва да се приложи подходяща антитромбоцитна терапия, например ацетилсалицилова киселина перорално (75 mg до 325 mg веднъж дневно), освен ако няма противопоказания. Препоръчителната продължителност на лечение е 8 дни, или до изписване от болницата, което се случи първо. Когато се прилага в комбинация с тромболитично средство (фибрин-специфично или не фибрин-специфично), еноксапарин натрий трябва да се приложи от 15 минути преди до 30 минути след началото на фибринолитичната терапия.

- За дозиране при пациенти на възраст ≥ 75 години вижте точка „Старческа възраст”.
- При пациенти, лекувани с PCI, ако последната s.c. доза еноксапарин натрий е приложена по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, не е необходима допълнителна доза. Ако последното s.c. приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона, трябва да се приложи интравенозен болус еноксапарин натрий 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Специални популации

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на еноксапарин натрий при педиатричната популация не са установени.

*Старческа възраст*

За всички показания, с изключение на STEMI, не е необходимо намаляване на дозата при пациенти в старческа възраст, освен ако бъбречната функция не е нарушена (вж. по-долу „бъбречно увреждане“ и точка 4.4).
За лечение на остър STEMI при пациенти в старческа възраст ≥75 години не трябва да се прилага начална интравенозна болус доза. Трябва да се започне със 75 IU/kg (0,75 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа (максимална доза 7500 IU (75 mg) само за всяка от първите две s.c. дози, последвано от 75 IU/kg (0,75 mg/kg) s.c. за останалите дози). За дозиране при пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция вижте по-долу „бъбречно увреждане“ и точка 4.4.

*Чернодробно увреждане*

Има ограничени данни при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 5.1 и 5.2) и е необходимо повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 4.4).

*Бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2)*
*Тежко бъбречно увреждане*
Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <15 ml/min) поради липса на данни при тази популация извън показанието предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.

Таблица за дозиране при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс [15-30] ml/min):

| Показание | Схема на прилагане |
|---|---|
| Профилактика на венозна тромбоемболична болест | 2000 IU (20 mg) s.c. веднъж дневно |
| Лечение на ДВТ и БЕ | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. веднъж дневно |
| Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно веднъж дневно |
| Лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. веднъж дневно |
| Лечение на остър STEMI (пациенти на възраст под 75 години) | 1 x 3000 IU (30 mg) i.v. болус плюс 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. и след това 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. на всеки 24 часа |
| Лечение на остър STEMI (пациенти на възраст над 75 години) | Без начална i.v. болус доза, 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. и след това 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. на всеки 24 часа |

Препоръчаните корекции на дозата не се отнасят за показанието при хемодиализа.

*Умерено и леко бъбречно увреждане*
Въпреки че не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане, препоръчва се да се извършва внимателно клинично проследяване.

Начин на приложение
Inhixa не е предназначен за интрамускулно приложение и не трябва да се прилага по този начин.

При профилактика на венозна тромбоемболична болест след хирургична интервенция, лечение на ДВТ и БЕ, продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак, лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI, еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез s.c. инжекция.

- При остър STEMI, лечението трябва да се започне с единична i.v. болус инжекция, незабавно последвана от s.c. инжекция.
- За предотвратяване образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа, се прилага през артериалната линия на диализния кръг.

Предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба е готова за незабавна употреба.

Препоръчва се използване на туберкулинова спринцовка, или еквивалентна на нея, когато се използват ампули или многодозови флакони, за да се осигури точно изтегляне на подходящия обем от лекарствения продукт.

*Техника на подкожно инжектиране*

За предпочитане е инжектирането да се извършва при легнало положение на пациента. Еноксапарин натрий се прилага чрез дълбоко s.c. инжектиране.

При използване на предварително напълнените спринцовки не изгонвайте въздушното мехурче от спринцовката преди инжектиране, за да избегнете загуба на част от лекарствения продукт. Когато количеството от лекарствения продукт, което трябва да се инжектира, трябва да се коригира въз основа на телесното тегло на пациента, използвайте градуираните предварително напълнени спринцовки за да достигнете необходимия обем чрез изхвърляне на излишъка преди инжектиране. Моля, имайте предвид, че в някои случаи не е възможно да се постигне точната доза поради деленията на спринцовката и в такъв случай обемът се закръгля до най-близкото деление.

Приложението трябва да се извършва при редуване на лявата и дясната антеролатерална или постеролатерална част на коремната стена.

Иглата трябва да се въвежда в цялата си дължина вертикално в кожна гънка, внимателно прихванатата между палеца и показалеца. Кожната гънка не трябва да се освобождава до завършване на инжектирането. След приложение мястото на инжектиране не трябва да не се разтрива.

Забележка за предварително напълнените спринцовки с автоматична обезопасяваща система: Обезопасяващата система се задейства в края на инжектирането (вж. указанията в точка 6.6).

В случай на самостоятелно приложение, пациентите трябва да бъдат съветвани да спазват указанията, дадени в листовката, включена в опаковката на този лекарствен продукт.

*Интравенозна (болус) инжекция (само за показанието остър STEMI)*

При остър STEMI лечението трябва да започне с единична i.v. болус инжекция, незабавно последвана от s.c. инжекция.
За i.v. инжекция може да се използва многодозов флакон или предварително напълнена спринцовка.
Еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез интравенозна система. Не трябва да се смесва или прилага едновременно с други лекарствен продукти. За да се избегне възможно смесване на еноксапарин натрий с други лекарствен продукти, избраният i.v. достъп трябва да се промива с достатъчно количество разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% разтвор на глюкоза във вода за инжекции преди и след i.v. болус приложение на еноксапарин натрий за промиване на порта на медицинския продукт. Еноксапарин натрий може да се прилага безопасно с обикновен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции.

*Начален болус 3000 IU (30 mg)*
За началния болус 3000 IU (30 mg) с използване на градуирана предварително напълнена спринцовка еноксапарин натрий, излишният обем трябва да се отстрани, за да останат само 3000 IU (30 mg) в спринцовката. Дозата от 3000 IU (30 mg) може да се инжектира директно в i.v. система.

*Допълнителен болус за PCI, когато последното s.c. приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона.*

При пациенти, лекувани с перкутанна коронарна интервенция (PCI), трябва да се приложи допълнителен i.v. болус 30 IU/kg (0,3 mg/kg), ако последното s.c. приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона.

За да се осигури точност на малкия обем, който трябва да се инжектира, препоръчително е лекарственият продукт да се разреди до 300 IU/ml (3 mg/ml).
За да се получи разтвор 300 IU/ml (3 mg/ml) с помощта на 6000 IU (60 mg) предварително напълнена спринцовка енапарин натрий, препоръчително е да се използва 50 ml инфузионен сак (т.е. или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), или 5% глюкоза във вода за инжекции), както следва:
Изтеглете 30 ml от инфузионния сак със спринцовка и изхвърлете течността. Инжектирайте цялото съдържание на 6000 IU (60 mg) еноксапарин натрий предварително напълнена спринцовка в 20-те ml, останали в сака. Внимателно смесете съдържанието на сака. Изтеглете необходимия обем разреден разтвор със спринцовка за приложение в i.v. система.

След като разреждането приключи, обемът за инжектиране може да се изчисли по следната формула [обем разреден разтвор (ml) = тегло на пациента (kg) x 0,1] или с помощта на таблицата по-долу. Препоръчва се разреждането да се извърши непосредствено преди употреба.

Обем, който да се инжектира през i.v. система след приключване на разреждането при количество на активното вещество 300 IU (3 mg)/ml.

| Тегло | Необходима доза 30 IU/kg (0,3 mg/kg) | | Обем, който да се инжектира след разреждане до крайно количество на активното вещество 300 IU (3 mg)/ml |
|---|---|---|---|
| **[kg]** | **IU** | **[mg]** | **[ml]** |
| 45 | 1350 | 13,5 | 4,5 |
| 50 | 1500 | 15 | 5 |
| 55 | 1650 | 16,5 | 5,5 |
| 60 | 1800 | 18 | 6 |
| 65 | 1950 | 19,5 | 6,5 |
| 70 | 2100 | 21 | 7 |
| 75 | 2250 | 22,5 | 7,5 |
| 80 | 2400 | 24 | 8 |
| 85 | 2550 | 25,5 | 8,5 |
| 90 | 2700 | 27 | 9 |
| 95 | 2850 | 28,5 | 9,5 |
| 100 | 3000 | 30 | 10 |
| 105 | 3150 | 31,5 | 10,5 |
| 110 | 3300 | 33 | 11 |
| 115 | 3450 | 34,5 | 11,5 |
| 120 | 3600 | 36 | 12 |
| 125 | 3750 | 37,5 | 12,5 |
| 130 | 3900 | 39 | 13 |
| 135 | 4050 | 40,5 | 13,5 |
| 140 | 4200 | 42 | 14 |
| 145 | 4350 | 43,5 | 14,5 |
| 150 | 4500 | 45 | 15 |

*Инжектиране в артериална линия*

За предотвратяване образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа се прилага през артериалната линия на диализния кръг.

*Преминаване от еноксапарин натрий на перорални антикоагуланти*

*Преминаване от еноксапарин натрий на витамин К антагонисти (VKA)*
Клиничното проследяване и лабораторните изследвания [протромбиново време, изразено като Международно нормализирано съотношение (INR)] трябва да бъдат засилени, за да се проследява ефекта от VKA.
Тъй като има интервал преди VKA да достигне своя максимален ефект, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи при постоянна доза толкова дълго, колкото е необходимо, за да се поддържа INR в рамките на желания терапевтичен диапазон за показанието при два последователни теста.
При пациенти, които в момента получават VKA, VKA трябва да се прекрати и първата доза еноксапарин натрий трябва да се приложи, когато INR падне под терапевтичния диапазон.

*Преминаване от еноксапарин натрий на директни перорални антикоагуланти (DOAC)*
При пациенти, които в момента получават еноксапарин натрий, еноксапарин натрий трябва да се прекрати и да се започне DOAC 0 до 2 часа преди времето за следващото планирано приложение на еноксапарин натрий, съгласно КХП на DOAC.
При пациенти, които в момента получават DOAC, първата доза еноксапарин натрий трябва да се приложи в момента, когато трябва да се приеме следващата доза DOAC.

*Приложение при спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция*

Ако лекарят реши да приложи антикоагулация в условията на епидурална или спинална анестезия/аналгезия или лумбална пункция, се препоръчва внимателно неврологично проследяване поради риска от невроаксиални хематоми (вж. точка 4.4).

- *При дози, използвани за профилактика*
  Трябва да се спазва интервал без пунктиране с продължителност най-малко 12 часа между последната инжекция еноксапарин натрий при профилактични дози и поставянето на игла или катетър.
  При продължителни техники трябва да се спазва подобно интервал, или да се изчака най-малко 12 часа преди свалянето на катетъра.
  При пациенти с креатининов клирънс [15-30] ml/min, трябва да се обмисли удвояване на времето за пункция/поставяне на катетъра или свалянето му до най-малко 24 часа.
  2-часовото предоперативно започване на еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) не е съвместимо с невроаксиална анестезия.
- *При дози, използвани за лечение*
  Трябва да се спазва интервал без пунктиране с продължителност най-малко 24 часа между последната инжекция еноксапарин натрий при терапевтични дози и поставянето на игла или катетър (вж. също точка 4.3).
  При продължителни техники трябва да се спазва подобно отлагане от 24 часа преди свалянето на катетъра.
  При пациенти с креатининов клирънс [15-30] ml/min, трябва да се обмисли удвояване на времето за пункция/поставяне на катетъра, или сваляне до най-малко 48 часа.
  Пациентите, които получават дози два пъти дневно (напр. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) два пъти дневно, или 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно) трябва да пропуснат втората доза еноксапарин натрий, за да се има достатъчен интервал преди поставяне или сваляне на катетъра.

В тези времеви точки има все още откриваеми нива на анти-Ха активност и тези интервали не са гаранция, че ще се избегне образуването на невроаксиален хематом.
Също така трябва да се има предвид да не се използва еноксапарин натрий най-малко 4 часа след спинална/епидурална пункция или след свалянето на катетъра. Отлагането трябва да се базира на оценка на съотношението полза/риск, като се вземе предвид както рискът от тромбоза, така и рискът от кървене в условията на процедурата и рисковите фактори при пациента.

## 4.3 Противопоказания

Еноксапарин натрий е противопоказан при пациенти със:

- Свръхчувствителност към еноксапарин натрий, хепарин или производните му, включително други нискомолекулни хепарини (LMWH), или към някоя от останалите съставки, изброени в точка 6.1;
- Аназнеза за имуномедиирана, хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) през последните 100 дни или наличие на антитела в циркулацията (вж. също точка 4.4);
- Клинично значимо активно кървене и състояния, свързани с висок риск от кръвоизлив, включително скорошен хеморагичен инсулт, стомашно-чревна язва, наличие на злокачествено новообразуване с висок риск от кървене, скорошна мозъчна, спинална или офталмологична операция, доказани или предполагаеми варици на хранопровода, артериовенозни малформации, съдови аневризми или сериозни интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии;

- Спинална или епидурална анестезия или локорегионална анестезия, когато еноксапарин натрий е използван за лечение в последните 24 часа (вж. точка 4.4).

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост
Нискомолекулните хепарини (НМХ) са биологични лекарствени продукти. За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи

Еноксапарин натрий не може да се използва взаимнозаменяемо (единица за единица) с други нискомолекулни хепарини (LMWHs). Тези лекарствени продукти се различават по процес на производство, молекулно тегло, специфична анти-Ха и анти-IIа активност, единици, дозировка и клинична ефикасност и безопасност. Това води до разлики във фармакокинетиката и съответната биологична активност (напр. антитромбинова активност и тромбоцитни взаимодействия). Ето защо е необходимо специално внимание и спазване на указанията за употреба, специфични за всеки отделен лекарствен продукт.

Анамнеза за хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) (>100 дни)

Употребата на еноксапарин натрий при пациенти с анамнеза за имуномедиирана HIT през последните 100 дни или при наличие на антитела в циркулацията е противопоказана (вж. точка 4.3). Антителата в циркулацията може да персистират няколко години.
Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза (>100 дни) за хепарин-индуцирана тромбоцитопения без антитела в циркулацията Решението да се използва еноксапарин натрий в такъв случай трябва да се вземе само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след като са обсъдени алтернативни лечения, различни от хепарин (напр. данапароид натрий или лепирудин).

Проследяване броя на тромбоцитите

При пациенти с рак с брой тромбоцити под 80 G/l може да се помисли за антикоагулантно лечение само като се разгледа всеки случай поотделно и се препоръчва внимателно наблюдение.

Риск от антитяло-медиирана хепарин-индуцирана тромбоцитопения е налице и при нискомолекулните хепарини (LMWHs). Ако възникне тромбоцитопения, тя обикновено се явява между 5-ия и 21-ия ден след началото на лечението с еноксапарин натрий.
Рискът от HIT е по-голям при постоперативни пациенти, най-вече след сърдечна операция, и при пациенти с рак.
Поради това се препоръчва да се изследва броят на тромбоцитите преди започването на терапията с еноксапарин натрий и след това редовно в хода на лечението.
Ако има клинични симптоми, насочващи към HIT (нов епизод на артериална и/или венозна тромбоемболия, болезнени кожни лезии на мястото на инжектиране, алергични или анафилактични реакции по време на лечението), броят на тромбоцитите трябва да се измери. Пациентите трябва да са наясно, че може да се появят такива симптоми и ако това се случи, те трябва да информират своя лекар.
На практика, ако се наблюдава потвърдено значимо понижение на броя на тромбоцитите (30 до 50% от първоначалната стойност), лечението с еноксапарин натрий трябва незабавно да се прекрати и пациентите да преминат на друго алтернативно антикоагулантно лечение, различно от хепарин.

Кръвоизливи

Както и при другите антикоагуланти, може да възникне кървене на различни места. Ако настъпи кървене, трябва да се установи източникът на кръвоизлива и да се започне подходящо лечение.
Еноксапарин натрий, както и всякакъв друг вид антикоагулантна терапия трябва да се използва с повишено внимание при състояния с повишена вероятност от кървене, като например:

- нарушена хемостаза,
- анамнеза за пептична язва,
- скорошен исхемичен инсулт,
- тежка артериална хипертония,
- скорошна диабетна ретинопатия,
- неврохирургична или офталмологична операция,
- съпътстваща употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точка 4.5.).

Лабораторни изследвания

При дози, прилагани за профилактика на венозна тромбоемболия, еноксапарин натрий не повлиява значимо времето на кървене и общите кръвни коагулационни показатели, нито повлиява тромбоцитната агрегация или свързването на фибриногена с тромбоцитите.
При по-високи дози е възможно да се получи удължаване на aPTT (активирано парциално тромбопластиново време) и ACT (активирано време на съсирване). Удължаването на aPTT и ACT не е линейно свързано с увеличена антитромбозна активност на еноксапарин натрий и поради това тези показатели са неподходящи и ненадеждни за проследяване на активността на еноксапарин натрий.

Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция

Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция не трябва да се извършват в рамките на 24 часа от приложението на еноксапарин натрий в терапевтични дози (вж. също точка 4.3). Съобщени са случаи на невроаксиални хематоми при едновременна употреба на еноксапарин натрий и спинална/епидурална анестезия или спинална пункция, които са довели до продължителна или трайна парализа.
Тези усложнения са редки при схеми на прилагане на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно или по-малко. Рискът от тези събития е по-висок при използването на постоянни епидурални катетри в следоперативния период, при едновременно приложение на други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), при травматично или многократно пунктиране на спиналното/епидуралното пространство или при пациенти с предишна операция на гръбначния стълб или деформация на гръбначния стълб.

За намаляване на потенциалния риск от кървене, свързано с епидурална или спинална анестезия/аналгезия и едновременно приложение на еноксапарин натрий, трябва да се вземе предвид фармакокинетичния профил на лекарствения продукт (вж. точка 5.2). Поставянето и отстраняването на епидурален катетър или лумбална пункция е най-добре да се извършва, когато антикоагулантният ефект на еноксапарин е нисък; все пак, точното време за достигане на достатъчно нисък антикоагулантен ефект при всеки пациент не е известно. При пациенти с креатининов клирънс [15-30 ml/min], са необходими допълнителни съображения, тъй като елиминирането на еноксапарин натрий е по-продължително (вж. точка 4.2).

Ако лекарят реши да приложи антикоагулантна терапия в случай на епидурална/спинална анестезия или лумбална пункция, трябва да се извършва често проследяване, с цел да се открият каквито и да било признаци и симптоми на неврологично увреждане, като болка в гърба, сензорни и моторни дефицити (изтръпване или слабост в долните крайници), дисфункция на червата или пикочния мехур. Пациентите трябва да бъдат инструктирани

незабавно да уведомят своя лекар, ако усетят който и да било от гореспоменатите признаци и симптоми. Ако се подозират признаци или симптоми на спинален хематом, трябва спешно да се започне диагностициране и лечение, включително декомпресия на гръбначния мозък, въпреки че такова лечение може да не предотврати неврологичните последици

Кожна некроза/кожен васкулит

Има съобщения за кожна некроза и кожен васкулит при употреба на LMWHs, при които е необходимо незабавно прекъсване на лечението.

Процедури за перкутанна коронарна реваскуларизация

За намаляване до минимум на риска от кървене след съдова манипулация в хода на лечението на нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента (NSTEMI) и остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI), строго се придържайте към препоръчителните интервали между инжектирането на дозите еноксапарин натрий. Важно е да се постигне хемостаза в мястото на пункция след PCI. В случай че се използва устройство за затваряне на съдовия достъп, дезилето може да се отстрани незабавно. Ако се използва метод за мануална компресия, дезилето трябва да се отстрани 6 часа след последната интравенозна/подкожна инжекция еноксапарин натрий. Ако е необходимо лечението с еноксапарин натрий да се продължи, следващата доза трябва да се назначи не по-рано от 6 до 8 часа след отстраняването на дезилето. Мястото на пункция трябва да се наблюдава за признаци на кървене или образуване на хематоми.

Остър инфекциозен ендокардит

Употреба на хепарин обикновено не се препоръчва при пациенти с остър инфекциозен ендокардит поради риска от мозъчен кръвоизлив. Ако такава употреба се счита за абсолютно необходима, решението трябва да се вземе само след внимателна оценка на индивидуалното съотношение полза/риск.

Механични сърдечни клапни протези

Приложението на еноксапарин натрий не е достатъчно проучено за нуждите на тромбопрофилактиката при пациенти с механични протези на сърдечните клапи. Съобщава се за изолирани случаи на тромбоза на протезирана сърдечна клапа при пациенти с механични протези на сърдечните клапи, получаващи еноксапарин натрий за тромбопрофилактика. Смущаващи фактори, включващи подлежащо заболяване и недостатъчни клинични данни, ограничават възможността за оценка на тези случаи. Някои от тези случаи са бременни жени, при които тромбозата е довела до смърт на майката и плода.

Бременни жени с механични протези на сърдечните клапи

Приложението на еноксапарин натрий за тромбопрофилактика при бременни жени с механични протези на сърдечните клапи не е достатъчно проучено. При клинично проучване при бременни жени с механични сърдечни клапи, получаващи еноксапарин натрий (100 IU/kg два пъти дневно (1 mg/kg два пъти дневно)) с цел понижаване на риска от тромбоемболизя, при 2 от 8 жени са се образували тромби, довели до блокиране на клапата, което е довело до смърт на майката и плода. Има отделни постмаркетингови съобщения за клапна тромбоза при бременни жени с механични сърдечни клапи по време на прилагането на еноксапарин натрий за тромбопрофилактика. При бременните жени със сърдечни клапи, протезирани с механична протеза, може да има повишен риск от тромбоемболия.

Старческа възраст

Не се наблюдава тенденция към увеличаване на кървенето при хора в старческа възраст в профилактичния дозов диапазон. Пациентите в старческа възраст (особено пациенти на 80 и

повече години) може да са изложени на повишен риск от усложнения, свързани с кървене, в терапевтичния дозов диапазон. Препоръчва се внимателно клинично проследяване и намаляване на дозата при пациенти на възраст над 75 години, лекувани за остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане е налице увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий, което повишава риска от кървене. При тези пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване като може да се обмисли и биологично проследяване чрез измерване на анти-Ха активността (вж. точки 4.2 и 5.2).
Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 15 ml/min) поради липса на данни при пази популация, извън показанието предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.
При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-30 ml/min), тъй като експозицията на еноксапарин натрий е значително повишена, се препоръчва корекция на дозата в терапевтичния и профилактичния дозов диапазон (вж. точка 4.2).
Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при чернодробно увреждане поради повишен потенциал за кървене. Коригирането на дозата на базата на проследяване на нивата на анти-Ха активността не е надеждно при пациенти с чернодробна цироза и не се препоръчва (вж. точка 5.2)

Ниско телесно тегло

При жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и мъже с ниско телесно тегло (<57 kg), е наблюдавано увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий при профилактични дози (некоригирани според теглото), което може да доведе до по-висок риск от кървене. Поради това, при такива пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване (вж. точка 5.2).

Пациенти със затлъстяване

Пациентите със затлъстяване са с повишен риск от тромбоемболия. Безопасността и ефикасността на профилактичните дози при пациенти със затлъстяване (BMI >30 kg/m$^2$) не са напълно определени и няма консенсус относно коригирането на дозата. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на тромбоемболия.

Хиперкалиемия

Хепарините могат да потиснат надбъбречната сексреция на алдостерон, което води до хиперкалиемия (вж. точка 4.8), особено при пациенти със захарен диабет, хронична бъбречна недостатъчност, предшестваща метаболитна ацидоза, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че повишават калия (вж. точка 4.5). Плазмените нива на калий трябва да се следят редовно, особено при пациенти, изложени на риск.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Остра генерализирана екзантематозна пустулоза

Във връзка с лечението с еноксапарин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) с неизвестна честота. Когато се предписва лекарството пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и трябва да бъдат наблюдавани внимателно за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи за тези реакции, прилагането на еноксапарин трябва да бъде спряно незабавно и трябва да се помисли за алтернативно лечение (при необходимост).

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо приложение не се препоръчва

Лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точка 4.4)

Препоръчително е, ако няма стриктни показания, лекарствените продукти, повлияващи хемостазата, да се прекратят преди започване на лечение с еноксапарин натрий. Ако комбинацията е показана, еноксапарин натрий трябва да се използва при внимателно клинично и лабораторно проследяване, ако е подходящо. Тук се включват лекарствени продукти като:

- салицилати за системно приложение, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и НСПВС, включително кеторолак,
- други тромболитици (напр. алтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа) и антикоагуланти (вж. точка 4.2).

Едновременна употреба с повишено внимание

Следните лекарствени продукти могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при повишено внимание:

- *Други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата, като например*:
  - инхибитори на тромбоцитната агрегация, включително ацетилсалицилова киселина, приложена с антиагрегантна доза (кардиопротекция), клопидогрел, тиклопидин и гликопротеин IIb/IIIa антагонисти, показани при остър коронарен синдром, поради риск от кървене.
  - декстран 40,
  - системни глюкокортикоиди.

- *Лекарствени продукти, повишаващи нивата на калий:*

Лекарствени продукти, които повишават серумните нива на калий, могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при внимателно клинично и лабораторно наблюдение (вж. точки 4.4 и 4.8).

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

При хора няма данни, че еноксапарин натрий преминава плацентарната бариера по време на втория и третия триместър от бременността. Няма информация за първия триместър. Проучванията при животни не показват данни за фетотоксичност или тератогенност (вж. точка 5.3). Данните при животни показват, че преминаването на еноксапарин натрий през плацентата е минимално.
Еноксапарин натрий трябва да се прилага по време на бременност, само ако е клинично необходимо.
Бременните жени, които получават еноксапарин натрий, трябва да се проследяват внимателно за признаци на кървене или прекомерна антикоагулация и трябва да бъдат предупредени относно риска от кървене. Като цяло наличните данни показват, че няма доказателства за повишен риск от кръвоизлив, тромбоцитопения или остеопороза в сравнение с риска,

наблюдаван при жени, които не са бременни, освен този, който се наблюдава при бременни жени с изкуствени сърдечни клапи (вж. точка 4.4).

Ако се планира епидурална анестезия, се препоръчва лечението с еноксапарин натрий да се преустанови преди това (вж. точка 4.4).

Кърмене

Не е известно дали непроменените еноксапарин се екскретира в кърмата при хора. При плъхове в период на лактация, преминаването на еноксапарин или неговите метаболити в млякото е много ниско. Пероралната абсорбция на еноксапарин натрий е малко вероятна. Inhixa може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Няма клинични данни за еноксапарин натрий по отношение на фертилитета. Проучванията при животни не показват ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Еноксапарин натрий не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Еноксапарин натрий е оценен при повече от 15 000 пациенти, които са приемали еноксапарин натрий в клинични изпитвания. В това число са включени 1776 за профилактика на ДВТ, след ортопедична или коремна операция при пациенти с риск от тромбоемболични усложнения; 1169 за профилактика на ДВТ при консервативно лекувани пациенти с остри заболявания и силно затруднена подвижност; 559 при лечение на дълбока венозна тромбоза със или без белодробна емболия; 1578 при лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец и 10 176 при лечение на остър STEMI.

Схемата на прилагане на еноксапарин натрий по време на тези клинични изпитвания варира в зависимост от показанията. Дозата на еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) s.c. веднъж дневно за профилактика на ДВТ след хирургична операция или при консервативно лекувани пациенти с остри заболявания и силно затруднено движение. При лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) със или без белодробна емболия (БЕ) пациентите, приемащи еноксапарин натрий, са получавали дози от 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа или 150 IU/kg (1,5 mg/kg) s.c. веднъж дневно. В клиничните изпитвания за лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец са прилагани дози 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа, а в клиничното изпитване за лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента схемата на прилагане на еноксапарин натрий е 3000 IU (30 mg) i.v. болус, последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа.

Кръвоизливи, тромбоцитопения и тромбоцитоза са най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните изпитвания (вж. точка 4.4 и „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу).

Профилът на безопасност на еноксапарин за продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак е подобен на неговия профил на безопасност при лечение на ДВТ и БЕ.

Във връзка с лечението с еноксапарин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Други нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания и съобщавани по време на постмаркетинговия опит (*показва реакциите от постмаркетинговия опит), са подробно изброени по-долу.
Честотата е определена както следва: много чести (≥ 1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до 1/1 000); много редки (<1/10 000) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системо-органен клас, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

*Нарушения на кръвта и лимфната система*
Чести: кръвоизливи, хеморагична анемия*, тромбоцитопения, тромбоцитоза.
Редки: еозинофилия*
Редки: случаи на имуноалергична тромбоцитопения с тромбоза; при някои от тях тромбозата е усложнена с инфаркт на органи или исхемия на крайник (вж. точка 4.4).

*Нарушения на имунната система*
Чести: алергична реакция
Редки: анафилактични/анафилактоидни реакции, включително шок *

*Нарушения на нервната система*
Чести: главоболие*

*Съдови нарушения*
Редки: спинален хематом* (или невроаксиален хематом). Тези реакции са довели до различна степен на неврологично увреждане, включително продължителна или трайна парализа (вж. точка 4.4)

*Хепатобилиарни нарушения*
Много чести: повишение на чернодробните ензими (главно трансаминази > 3 три пъти горната граница на нормата)
Нечести: хепатоцелуларно чернодробно увреждане*,
Редки: холестатично чернодробно увреждане*

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*
Чести: уртикария, пруритус, еритема
Нечести: булозен дерматит
Редки: алопеция*
Редки: кожен васкулит*, кожна некроза*, обичайно възникващи на мястото на инжектиране (тези явления обикновено се предшестват от пурпура или инфилтрирани и болезнени еритематозни плаки).
Възли на мястото на инжектиране* (възпалителни възли, които не са кистозни образувания, изпълнени с еноксапарин). Те се разнасят след няколко дни и не трябва да са причина за прекратяване на лечението.
С неизвестна честота: Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*
Редки: остеопороза* след продължителна терапия (повече от 3 месеца)

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*
Чести: хематом на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, други реакции на мястото на инжектиране (напр. оток, кръвоизлив, свръхчувствителност, възпаление, уплътнение, болка или реакция)
Нечести: локално дразнене; кожна некроза на мястото на инжектиране

*Изследвания*
Редки: хиперкалиемия*(вж. точки 4.4 и 4.5).

Описание на избрани нежелани реакции

*Кръвоизливи*
Те включват масивни кръвоизливи, съобщени при 4,2 % от пациентите (хирургични пациенти). Някои от тези случаи са били летални. При хирургични пациенти хеморагичните усложнения се считат за сериозни, ако (1) кръвоизливът причинява значимо клинично събитие или (2) е придружен от намаляване на хемоглобина ≥ 2 g/dl или трансфузия на 2 или повече единици кръвни продукти. Ретроперитонеалните и вътречерепните кръвоизливи винаги се считат за сериозни.
Както и при другите антикоагуланти, кръвоизлив може да настъпи при наличие на съществуващи рискови фактори като: органични лезии със склонност към кървене, инвазивни процедури или едновременна употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точки 4.4 и 4.5).

| Системо-органен клас | Профилактика при хирургични пациенти | Профилактика при консервативно лекувани пациенти | Лечение при пациенти с ДВТ със или без БЕ | Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | Лечение при пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец | Лечение при пациенти с остър миокарден инфаркт със ST елевация |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* | *Много чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Редки:* **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а] | *Много чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Нечести:* **Вътречерепен кръвоизлив Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести* [б]*:* **Кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Редки:* **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Нечести:* **Вътречерепен кръвоизлив Ретроперитонеален кръвоизлив** |

[а:] като хематом, екхимоза, различна от тази на инжекционното място, раневи хематом, хематурия, епистаксис и стомашно-чревен кръвоизлив.
[б]: честота въз основа на ретроспективно проучване на регистър, включващ 3526 пациенти (вж. точка 5.1)

*Тромбоцитопения и тромбоцитоза (вж. точка 4.4, Проследяване броя на тромбоцитите)*

| Системо-органен клас | Профилактика при хирургични пациенти | Профилактика при консервативно лекувани пациенти | Лечение при пациенти с ДВТ с или без БЕ | Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | Лечение на пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден | Лечение при пациенти с остър миокарден инфаркт с ST елевация |
|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | инфаркт без Q-зъбец | |
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* | *Много чести:* **Тромбоцитоза[б]**<br><br>*Чести:* **Тромбоцитопения** | *Нечести:* **Тромбоцитопения** | *Много чести:* **Тромбоцитоза[б]**<br><br>*Чести:* **Тромбоцитопения** | *С неизвестна честота:* **Тромбоцитопения** | *Нечести:* **Тромбоцитопения** | *Чести:* **Тромбоцитоза[б]Тромбоцитопения**<br>*Много редки:* **Имуноалергична тромбоцитопения** |

**б:** Повишени тромбоцити >400 G/L

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на еноксапарин натрий при деца не са установени (вж. точка 4.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

### 4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

Случайното предозиране с еноксапарин натрий след интравенозно, екстракорпорално или подкожно приложение може да доведе до хеморагични усложнения. След перорален прием дори на високи дози, няма вероятност еноксапарин натрий да бъде абсорбиран.

Лечение

Антикоагулантните ефекти до голяма степен могат да бъдат неутрализирани чрез бавно интравенозно инжектиране на протамин. Дозата на протамин зависи от дозата на инжектирания еноксапарин натрий, 1 mg протамин неутрализира антикоагулантния ефект на 100 IU (1 mg) еноксапарин натрий, ако еноксапарин натрий е бил приложен през предходните 8 часа. Инфузия от 0,5 mg протамин за всеки 100 IU (1 mg) еноксапарин натрий може да се приложи, ако еноксапарин натрий е бил приложен повече от 8 часа преди прилагането на протамин, или ако се прецени, че е необходимо да се направи втора доза протамин. 12 часа след инжектирането на еноксапарин натрий може да не се наложи прилагането на протамин. Дори и при високи дози протамин обаче анти-Ха активността на еноксапарин натрий никога не се неутрализира напълно (най-много около 60%) (вж. информацията за предписване на протаминовите соли).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, хепаринова група. АТС код: B01A B05

Inhixa е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Фармакодинамични ефекти

Еноксапарин натрий е нискомолекулен хепарин (LMWH) със средно молекулно тегло около 4500 далтона, при който антитромбозните и антикоагулантни свойства на стандартния хепарин са разделени. Активното вещество е натриева сол.

В *in vitro* пречистена система, еноксапарин натрий притежава висока анти-Xa активност (приблизително 100 IU/mg) и ниска анти-IIa или антитромбинова активност (приблизително 28 IU/mg), със съотношение 3,6. Тези антикоагулантни свойства се медиират чрез анти-тромбин III (ATIII), което води до антитромбозна активност при хора.

Освен анти-Xa/IIa активност, допълнителни антитромбозни и противовъзпалителни свойства на еноксапарин са били установени при здрави хора и пациенти, както и при неклинични модели. Това включва ATIII-зависимо инхибиране на други коагулационни фактори, като фактор VIIa, индукция на освобождаването на ендогенен инхибитор на пътя на тъканния фактор (TFPI), както и намалено освобождаване на фактора на von Willebrand (VWF) от съдовия ендотел в кръвообращението. Известно е, че тези фактори допринасят за цялостния антитромбозен ефект на еноксапарин натрий.
Когато се използва за профилактика, еноксапарин натрий не повлиява съществено aPTT. Когато се използва за лечение, aPTT може да бъде удължено до 1,5-2,2 пъти контролното време при максимална активност.

Клинична ефикасност и безопасност

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест, свързана с хирургична интервенция*

*Разширена профилактика на ВТЕ след ортопедична операция*
В двойносляпо проучване с разширена профилактика при пациенти, подложени на протезиране на тазобедрената става, 179 пациенти без венозна тромбоемболична болест, първоначално лекувани по време на хоспитализацията с еноксапарин натрий 4,000 IU (40 mg) подкожно, са рандомизирани след изписването на схема с еноксапарин натрий 4,000 IU (40 mg) (n=90) веднъж дневно, подкожно, или с плацебо (n=89) за период от 3 седмици. Честотата на ДВТ по време на разширена профилактика е значително по-ниска за еноксапарин натрий, в сравнение с плацебо, като не са били съобщени случаи на БЕ. Не е наблюдавано масивно кървене.
Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | **Еноксапарин натрий 4,000 IU (40 mg) веднъж дневно s.c. n (%)** | **Плацебо веднъж дневно s.c. n (%)** |
|---|---|---|
| **Всички пациенти на разширена профилактика** | 90 (100) | 89 (100) |
| **Общо ВТЕ** | 6 (6,6) | 18 (20,2) |
| • Общо ДВТ (%) | 6 (6,6)* | 18 (20,2) |
| • Проксимална ДВТ (%) | 5 (5,6)# | 7 (8,8) |
| *p-стойност спрямо плацебо = 0,008<br>#p-стойност спрямо плацебо = 0,537 | | |

Във второ двойносляпо проучване 262 пациенти без ВТЕ болест, подложени на протезиране на тазобедрената става, първоначално лекувани, по време на хоспитализацията, с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) подкожно, са рандомизирани след изписването на схема с

еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) (n=131) веднъж дневно, подкожно, или с плацебо (n=131) за период от 3 седмици. Подобно на първото проучване, честотата на ВТЕ по време на разширена профилактика е значително по-ниска за еноксапарин натрий, в сравнение с плацебо, за ВТЕ общо (еноксапарин натрий 21 [16%] спрямо плацебо 45 [34,4%]; p=0,001) и проксимална ДВТ (еноксапарин натрий 8 [6,1%] спрямо плацебо 28 [21,4%]; p=<0,001). Не е открита разлика в случаите на масивно кървене между еноксапарин натрий и групата на плацебо.

*Разширена профилактика на ДВТ след онкологична хирургия*
Двойносляпо, многоцентрово изпитване сравнява четириседмична и едноседмична схема на профилактика с еноксапарин натрий по отношение на безопасност и ефикасност при 332 пациенти, подложени на елективна операция за рак в коремната кухина или таза. Пациентите са получавали еноксапарин натрий (4000 IU (40 mg) s.c.) дневно за 6 до 10 дни и след това са рандомизирани да получават еноксапарин натрий или плацебо за още 21 дни. Извършена е билатерална венография между 25 и 31-ия ден, или по-рано, ако са настъпили симптоми на венозна тромбоемболия. Пациентите са проследени в продължение на три месеца. Профилактиката с еноксапарин натрий за четири седмици след операция за рак на коремната кухина или таза значително намалява честотата на венографски потвърдена тромбоза, в сравнение с профилактика с еноксапарин натрий за една седмица. Честотата на венозна тромбоемболия в края на двойносляпата фаза е съответно 12,0 % (n=20) в плацебо групата и 4,8% (n=8) в групата на еноксапарин натрий; p=0,02. Тази разлика персистира на третия месец [13,8% спрямо 5,5% (n=23 спрямо 9), p=0,01]. Не са наблюдавани разлики в честотата на кървене или други усложнения по време на двойнослепия период или периода на проследяване.

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване и намалена подвижност*

В двойносляпо, многоцентрово, паралелногрупово проучване еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) или 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно е сравнен с плацебо при профилактика на ДВТ при консервативно лекувани пациенти с тежко ограничена подвижност по време на остро заболяване (определена като разстояние, изминато пеша <10 метра за ≤3 дни). Това проучване включва пациенти със сърдечна недостатъчност (Клас III или IV по NYHA), остра дихателна недостатъчност или усложнена хронична дихателна недостатъчност и остра инфекция, или остър ревматизъм, ако е свързан с поне един рисков фактор за ВТЕ (възраст ≥75 години, рак, предишна ВТЕ, затлъстяване, варикозни вени, хормонална терапия и хронична сърдечна или дихателна недостатъчност).
Общо 1102 пациенти са включени в проучването като 1073 пациенти са лекувани. Лечението е продължило 6 до 14 дни (медиана на продължителност 7 дни). Когато се прилага с доза 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно, еноксапарин натрий намалява значително честотата на ВТЕ в сравнение с плацебо. Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | **Еноксапарин натрий 2 000 IU (20 mg) веднъж дневно SC n (%)** | **Еноксапарин натрий 4 000 IU (40 mg) веднъж дневно SC n (%)** | **Плацебо n (%)** |
|---|---|---|---|
| **Всички консервативно лекувани пациенти по време на остро заболяване** | 287 (100) | 291(100) | 288 (100) |
| **Общо ВТЕ (%)** | 43 (15,0) | 16 (5,5)* | 43 (14,9) |
| Общо ДВТ (%) | 43 (15,0) | 16 (5,5) | 40 (13,9) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Проксимална ДВТ (%) | 13 (4,5) | 5 (1,7) | 14 (4,9) |
| ВТЕ = венозни тромбобемболични събития, които включват ДВТ, БЕ и смърт, за която се счита, че има тромбоемболичен произход.<br>* p-стойност спрямо плацебо = 0,0002 | | | |

Приблизително 3 месеца след включването, честотата на ВТЕ остава значително по-ниска в групата на лечение с еноксапарин натрий 4 000 IU (40 mg), спрямо групата на лечение с плацебо.
Общата честотана кървене и честотата на масивно кървене са съответно 8,6% и 1,1% в групата на плацебо, 11,7% и 0,3% в групата на еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) и 12,6% и 1,7% в групата на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg).

*Лечение на ДВТ със или без БЕ*
В многоцентрово, паралелногрупово проучване 900 пациенти с остра ДВТ на долния крайник със или без БЕ са рандомизирани на стационарно (болнично) лечение с (i) еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно SC, (ii) еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа s.c., или (iii) хепарин i.v. болус (5000 IU), последвано от продължителна инфузия (прилагана за постигане на aPTT от 55 до 85 секунди). Общо 900 пациенти са рандомизирани в проучването и всички пациенти са били лекувани. Всички пациенти са получавали също и варфарин натрий (дозата е коригирана в съответствие с протромбиновото време за постигане на INR от 2,0 до 3,0), като приложението е започнало до 72 часа от началото на лечението с еноксапарин натрий или стандартното лечение с хепарин и е продължило 90 дни. Лечението с еноксапарин натрий или стандартното лечение с хепарин е приложено за най-малко 5 дни, докато се постигне прицелна стойност на INR за варфарин натрий. Двете схеми с еноксапарин натрий са еквивалентни на стандартното лечение с хепарин по отношение на намаляването на риска от рецидивираща венозна тромбоемболия (ДВТ и/или БЕ). Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | **Еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно SC n (%)** | **Еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно SC n (%)** | **Хепарин коригирано въз основа на aPTT i.v. терапия n (%)** |
|---|---|---|---|
| **Всички лекувани пациенти с ДВТ със или без БЕ** | 298 (100) | 312 (100) | 290 (100) |
| **Общо ВТЕ (%)** | 13 (4,4)* | 9 (2,9)* | 12 (4,1) |
| Само ДВТ (%) | 11 (3,7) | 7 (2,2) | 8 (2,8) |
| Проксимална ДВТ (%) | 9 (3,0) | 6 (1,9) | 7 (2,4) |
| БЕ (%) | 2 (0,7) | 2 (0,6) | 4 (1,4) |
| ВТЕ = венозно тромбоемболично събитие (ДВТ и/или БЕ)<br>*95% доверителни интервали за разликите в лечението за общите събития на ВТЕ са:<br>- еноксапарин натрий веднъж дневно спрямо хепарин (-3,0 до 3,5)<br>- еноксапарин натрий на 12 часа спрямо хепарин (-4,2 до 1,7). | | | |

Честотата на масивно кървене е съответно 1,7% в групата на еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно, 1,3% в групата на еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно и 2,1% в групата на хепарин.

*Продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак*

При клинични изпитвания с ограничен брой пациенти съобщаваните честоти на поява на рецидивиращ ВТЕ при пациенти, лекувани с еноксапарин, прилаган веднъж или два пъти дневно в продължение на 3 до 6 месеца, изглеждат сравними с тези с варфарин.

Ефективността в реални условия е оценена в кохорта от 4451 пациенти със симптоматична ВТЕ и активен рак от мултинационалния регистър RIETE на пациенти с ВТЕ и други тромботични състояния. 3526 пациенти са получавали подкожно еноксапарин до 6 месеца и 925 пациенти са получавали тинзапарин или далтепарин подкожно. Сред 3526 пациенти, получаващи лечение с еноксапарин, 891 пациенти са лекувани с 1,5 mg/kg веднъж дневно като начална терапия и е прилаганопродължително лечение до 6 месеца (само веднъж дневно), 1854 пациенти са получавали първоначалнасхема 1,0 mg/kg два пъти дневно и продължително лечение до 6 месеца (два пъти дневно самостоятелно) и 687 пациенти са получавали 1,0 mg/kg два пъти дневно като първоначално лечение, последвано от 1,5 mg/kg веднъж дневно (два пъти дневно-веднъж дневно) като продължително лечение до 6 месеца. Средната продължителност и медианата на продължителността на лечението до промяна на схемата са съответно 17 дни и 8 дни. Няма значителна разлика по отношение на честотата на рецидив на ВТЕ между двете групи на лечение (вж. таблицата), като еноксапарин отговаря на предварително определения критерий за неинфериорност 1,5 (HR, коригиран със съответните ковариати 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Няма статистически значима разлика между двете групи на лечение по отношение на относителния риск от масивен (фатален или нефатален) кръвоизлив и смърт поради всякакви причини (вж. таблицата).

**Таблица. Резултати за ефикасност и безопасност в проучването RIETECAT**

| **Резултат** | **Еноксапарин n=3526** | **Други НМХ n=925** | **Коригирани коефициенти на риск за еноксапарин/други НМХ [95% доверителен интервал]** |
|---|---|---|---|
| Рецидиви на ВТЕ | 70 (2,0%) | 23 (2,5%) | 0,817, [0,499-1,336] |
| Масивен кръвоизлив | 111 (3,1%) | 18 (1,9%) | 1,522, [0,899-2,577] |
| Немасивен кръвоизлив | 87 (2,5%) | 24 (2,6%) | 0,881, [0,550-1,410] |
| Обща смърт | 666 (18,9%) | 157 (17,0%) | 0,974, [0,813-1,165] |

По-долу е предоставен преглед на резултатите по схема на лечение, използвана в проучването RIETECAT сред пациентите, завършили 6-месечно лечение:

**Таблица. Резултати за период от 6-месеца при пациенти, завършили 6-месечно лечение, по различни схеми**

| **Резултат N (%) (95% CI)** | **Еноксапарин, всички схеми** | | | | | | **НМХ разрешен за употреба в ЕС** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Еноксапарин, всички схеми** | **Еноксапарин веднъж дневно** | **Еноксапарин два пъти дневно** | **Еноксапарин два пъти дневно към веднъж дневно** | **Еноксапарин веднъж дневно към два пъти дневно** | **Еноксапарин, повече от едно приемане** | |
| | N=1432 | N=444 | N=529 | N=406 | N=14 | N=39 | N=428 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Рецидиви на ВТЕ | 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%) |
| Масивен кръвоизлив (фатален или нефатален) | 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%) |
| Немасивни кръвоизливи с клинично значение | 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%) |
| Смърт поради всякакви причини | 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%) |
| Фатална БЕ или смърт, свързана с фатален кръвоизлив | 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%) |
| *Всички данни с 95% CI | | | | | | | |

*Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST сегмента*

В голямо многоцентрово проучване 3171 пациенти, включени в острата фаза на нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец са рандомизирани да получават в комбинация с ацетилсалицилова киселина (100 до 325 mg веднъж дневно) еноксапарин натрий s.c. 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа или нефракциониран хепарин i.v., коригиран въз основа на aPTT. Пациентите са лекувани в болница за минимум 2 дни и максимум 8 дни, до постигане на клинично стабилизиране, реваскуларизационни процедури или изписване от болница. Пациентите са проследявани в продължение на 30 дни. В сравнение с хепарин, еноксапарин натрий значително намалява комбинираната честота на стенокардия, миокарден инфаркт и смърт, с намаление от 19,8 на 16,6% (16,2% намаление на относителния риск) на 14-ия ден. Това намаляване на комбинираната честота се поддържа след 30 дни (от 23,3 на 19,8%; намаление на относителния риск с 15%).
Няма значими разлики в честотата на масивни кръвоизливи, въпреки по-голямата честота на кръвоизлив на мястото на подкожно инжектиране.

*Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента*

В голямо многоцентрово проучване 20 479 пациенти със STEMI, подходящи за фибринолитична терапия, са рандомизирани да получават еноксапарин натрий като единичен i.v. болус 3000 IU (30 mg) плюс подкожна инжекция 100 IU/kg (1 mg/kg), последвана от подкожна инжекция на 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа или нефракциониран хепарин интравенозно, коригиран въз основа на aPTT, в продължение на 48 часа. Всички пациенти са лекувани също и с ацетилсалицилова киселина за минимум 30 дни. Стратегията за дозиране на еноксапарин натрий е коригирана при няколко пациенти с тежко бъбречно увреждане и при хора в старческа възраст най-малко 75 години. Подкожните инжекции на еноксапарин натрий са прилагани до изписване от болница или за максимален период от осем дни (което настъпи първо).
4716 пациенти са били подложени на перкутанна коронарна интервенция (PCI) като са получавали антитромбозна терапия със заслепен изпитван лекарствен продукт. Ето защо при пациентите на еноксапарин натрий PCI трябва да се извърши на фона на прилагане на еноксапарин натрий (без смяна) по схемата, установена в предишните проучвания, т.е. без

прилагане на допълнителна доза, ако последното подкожно приложение е извършено по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, и с интравенозен болус 30 IU/ kg (0,3 mg/kg) еноксапарин натрий, ако последното подкожно приложение е извършено повече от 8 часа преди раздуването на балона.
Еноксапарин натрий, в сравнение с нефракциониран хепарин, значително намалява честотата на първичната крайна точка, която е съставна от смърт по всякаква причина, или миокарден реинфаркт в първите 30 дни след рандомизацията [9,9 % в групата на еноксапарин натрий, спрямо 12,0 % в групата на нефракциониран хепарин], с намаление на относителния риск със 17% (p<0,001).
Ползите от лечението с еноксапарин натрий, видими за редица резултати за ефикасност, настъпват на 48-ия час, когато е налице намаление с 35% на относителния риск от миокарден реинфаркт, в сравнение с лечението с нефракциониран хепарин (p<0,001).
Благоприятният ефект на еноксапарин натрий по отношение на първичната крайна точка се наблюдава във всички основни подгрупи, включително възраст, пол, локализация на инфаркта, анамнеза за диабет, анамнеза за предишен миокарден инфаркт, вид на приложения фибринолитик и време до лечение с изпитвания лекарствен продукт.
Наблюдава се значима полза от лечението с еноксапарин натрий, в сравнение с нефракциониран хепарин, при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция в рамките на 30 дни след рандомизацията (намаление на относителния риск с 23%), или които са лекувани консервативно (намаление на относителния риск с 15%, p=0,27 за взаимодействие).
Честотата на 30-дневната съставна крайна точка от смърт, миокарден реинфаркт или вътречерепен кръвоизлив (мярка за нетната клинична полза) е значимо по-ниска (p<0,0001) в групата на еноксапарин натрий (10,1%), в сравнение с групата на хепарин (12,2%), което представлява намаление на относителния риск със 17% в полза на лечението с еноксапарин натрий.
Честотата на масивно кървене на 30-ия ден е значително по-висока (p<0,0001) в групата на еноксапарин натрий (2,1%) спрямо групата на хепарин (1,4%). Наблюдавана е по-висока честота на стомашно-чревен кръвоизлив в групата на еноксапарин натрий (0,5%), в сравнение с групата на хепарин (0,1%), докато честотата на вътречерепен кръвоизлив е сходна в двете групи (0,8% с еноксапарин натрий спрямо 0,7% с хепарин).
Благоприятният ефект на еноксапарин натрий върху първичната крайна точка, наблюдаван по време на първите 30 дни се запазва за 12-месечния период на наблюдение.

*Чернодробно увреждане*

На базата на литературни данни, употребата на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) при пациенти с цироза (Child-Pugh клас B-C) изглежда е безопасна и ефективна за предотвратяване на тромбоза на порталната вена. Трябва да се отбележи, че литературните проучвания може да имат ограничения. Необходимо е повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане, тъй като тези пациенти имат повишен потенциал за кървене (вж. точка 4.4) и не са провеждани официални проучвания за установяване на дозата при пациенти с цироза (Child-Pugh клас A, B или C).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Общи характеристики

Фармакокинетичните показатели на еноксапарин натрий са изследвани предимно по отношение на времевата крива на плазмената анти-Xa активност, а също и на анти-IIa активността, при препоръчителните дозови интервали след еднократно и многократно подкожно приложение и след еднократно интравенозно приложение. Количественото определяне на анти-Xa и анти-IIa фармакокинетичното действие е извършено по валидирани амидолитични методи.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на еноксапарин натрий след подкожно инжектиране е

приблизително100% въз основа на анти-Ха активността.

Могат да се използват различни дози, състави и схеми на прилагане.
Средната максимална плазмена анти-Ха активност се наблюдава 3 до 5 часа след подкожно инжектиране и достига приблизително 0,2, 0,4, 1,0 и 1,3 анти-Ха IU/ml след еднократно подкожно приложение на дози съответно 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg и 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg и 1,5 mg/kg).

Интравенозен болус 3000 IU (30 mg), последвано непосредствено от 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа осигурява начално максимално ниво на анти-Ха активност 1,16 IU/ml (n=16) и средна експозиция, съответстваща на 88% от нивата в стационарно състояние. Стационарно състояние се достига на втория ден от лечението.

След многократно s.c. приложение по схеми 4000 IU (40 mg) веднъж дневно и 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно при здрави доброволци, стационарно състояние се достига на 2-ия ден, със средно съотношение на експозицията около 15% по-високо от това след единична доза. След многократно s.c. приложение по схема 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно, стационарно състояние се достига от 3-ия до 4-ия ден, със средна експозиция около 65% по-висока от тази след единична доза и средни максимални и най-ниски нива на анти-Ха активност съответно 1,2 и 0,52 IU/ml.

Инжекционен обем и доза с концентрация в диапазона 100-200 mg/ml не повлияват фармакокинетичните параметри при здрави доброволци.
Фармакокинетиката на еноксапарин натрий изглежда линейна в рамките на препоръчителния дозов диапазон. Интра- и интериндивидуалната вариабилност при пациентите е ниска. Не се наблюдава кумулиране след многократно s.c. приложение.

Плазмената анти-IIa активност след s.c. приложение е около десет пъти по-ниска от анти-Ха активността. Средна максимална анти-IIa активност се наблюдава приблизително 3 до 4 часа след подкожно инжектиране и достига 0,13 IU/ml и 0,19 IU/ml след многократно прилагане съответно на 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно и 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно.

Разпределение

Обемът на разпределение на анти-Ха активността на еноксапарин натрий е около 4,3 литра и е близък до обема на кръвта.

Биотрансформация

Еноксапарин натрий се метаболизира предимно в черния дроб посредством десулфатиране и/или деполимеризация до по-нискомолекулни частици със силно намален биологичен потенциал.

Елиминиране

Еноксапарин натрий е препарат с нисък клирънс със среден анти -Ха плазмен клирънс от 0,74 l/h след интравенозна инфузия на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) за 6 часа.
Елиминирането изглежда протича в една фаза, с полуживот около 5 часа след единична s.c. доза до около 7 часа след многократно прилагане.
Бъбречният клирънс на активните фрагменти представлява около 10% от приложената доза и общата бъбречна екскреция на активните и неактивните фрагменти е 40% от дозата.

Специални популации

*Старческа възраст*
Въз основа на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ, кинетичният профил на еноксапарин натрий не се различава при лица в старческа възраст, в сравнение с по-млади индивиди в случаите, когато бъбречната функция е нормална. Тъй като обаче, се знае че

бъбречната функция намалява с възрастта, пациентите в старческа възраст могат да имат намалено елиминиране на еноксапарин натрий (вж. точки 4.2 и 4.4).

*Чернодробно увреждане*
В едно проучване, проведено при пациенти с напреднала цироза, лекувани с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно, намаляването на максималната анти-Ха активност е свързано с увеличаване на тежестта на чернодробното увреждане (оценено чрез категориите по Child-Pugh). Това намаление се дължи главно на намаляване на нивото на ATIII като вторична проява на намалена синтеза на ATIII при пациенти с чернодробно увреждане.

*Бъбречно увреждане*
Наблюдава се линейна връзка между анти-Ха плазмения клирънс и креатининовия клирънс в стационарно състояние, което показва намален клирънс на еноксапарин натрий при пациенти с намалена бъбречна функция. Експозицията, свързана с анти-Ха активността, представена чрез AUC в стационарно състояние, е незначително повишена при леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) и умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) бъбречно увреждане след многократно подкожно приложение на дози от 4000 IU (40 mg) веднъж дневно. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min), AUC в стационарно състояние е значително повишена, средно с 65% след многократно s.c. прилагане на дози от 4000 IU (40 mg) веднъж дневно (вж. точки 4.2. и 4.4).

*Хемодиализа*
Фармакокинетиката на еноксапарин натрий изглежда сходна с тази при контролната популация след единична интравенозна доза от 25 IU, 50 IU или 100 IU/kg (0,25, 0,50 или 1,0 mg/kg), но AUC е два пъти по-голяма от тази при контролната популация.

*Тегло*
След многократно s.c. приложение на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно, средната AUC за анти-Ха активността е незначително по-голяма в стационарно състояние при здрави доброволци със затлъстяване (BMI 30-48 kg/m$^2$), в сравнение с контролна група индивиди без затлъстяване, докато нивото на максималната плазмена анти-Ха активност не се повишава. При затлъстели индивиди при подкожно приложение е налице по-нисък клирънс, коригиран според теглото.

Установено е, че когато се прилага некоригирана според теглото доза, след единична подкожна доза от 4000 IU (40 mg), експозицията, свързана с анти-Ха активността, е с 52% по-висока при жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и с 27% по-висока при мъже с ниско телесно тегло (<57 kg) в сравнение с контролна група индивиди с нормално телесно тегло (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между еноксапарин натрий и тромболитици, когато се прилагат едновременно.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Освен антикоагулантните ефекти на еноксапарин натрий, няма данни за нежелани реакции при 15 mg/kg/ден в хода на 13-седмични проучвания за токсичност при s.c. приложение при плъхове и кучета и при 10 mg/kg/ден при 26-седмични проучвания за токсичност при s.c. и i.v. приложение при плъхове и маймуни.

Еноксапарин натрий не е показал мутагенност при *in vitro* тестове, включително теста на Ames, тест за мутации в миши лимфомни клетки и няма кластогенно действие въз основа на *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити, както и при *in vivo* тест за хромозомни аберации в костен мозък на плъхове.

Проучвания, проведени при бременни плъхове и зайци с еноксапарин натрий със s.c. дози до 30 mg/kg/ден два пъти дневно не показват данни за тератогенни ефекти или фетотоксичност.

Доказано е, че еноксапарин натрий не повлиява фертилитета или репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при s.c. дози до 20 mg/kg/ден.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

s..c. инжекция

Да не се смесва с други лекарствени продукти.

i.v. болус инжекция (само при остър миокарден инфаркт с ST-елевация)

Еноксапарин натрий може да се прилага безопасно с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 5% инжекционен разтвор (вж. точка 4.2).

### 6.3 Срок на годност

Предварително напълнена спринцовка

3 години

Разреден лекарствен продукт с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции

8 часа

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да не се замразява.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,2 ml разтвор в:
- спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител на иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, със синьо полипропиленово бутало. Спринцовките могат да бъдат допълнително оборудвани с предпазно устройство срещу убождане с иглата след инжектиране или ръчен предпазител на иглата; или
- спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител на иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, със бяло поликарбонатно бутало. Спринцовките могат да бъдат допълнително оборудвани с предпазно устройство UltraSafe Passive срещу убождане с иглата след инжектиране.

Опаковки по:
- 1 предварително напълнена спринцовка или 2, 6, 10, 20, 50 предварително напълнени спринцовки
- 2 ,6, 10, 20, 50 или 90 предварително напълнени спринцовки със предпазно устройство срещу
- 6, 10 или 20 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата

- 2 или 6 предварително напълнени спринцовки със предпазно устройство срещу UltraSafe Passive

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

**УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА: ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

Как сами да си поставите инжекцията с Inhixa с предварително напълнена спринцовка без предпазител на иглата

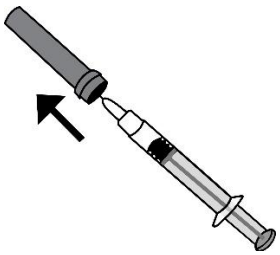
Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***
- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния вид на продукта.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема си. Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция с Inhixa***
**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеално за случая е в шезлонг, фотьойл или легло подпрени с възглавници за повдигане.
**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема в зависимост от това, къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Внимателно извадете от кутията пластмасовия блистер, в който се намира предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.
**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

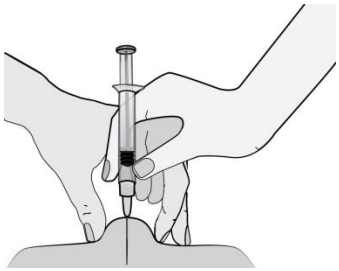


**Не** натискайте буталото преди да се инжектирате. След като сте отстранили капачето, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл от 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така ще се инжектира лекарственият продукт в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън.

**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни, изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Как сами да си поставите инжекция Inhixa с предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата

Вашата предварително напълнената спринцовка има прикрепен предпазно устройство срещу, за да Ви предпази от нараняване от иглата.
Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***

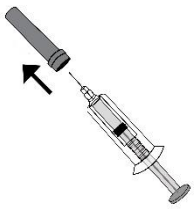
- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния му вид.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***

**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеално за случая е да седите в шезлонг, фотьойл или в легло, подпрени с възглавници за повдигане.
**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията пластмасовия блистер, съдържащ предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.
**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

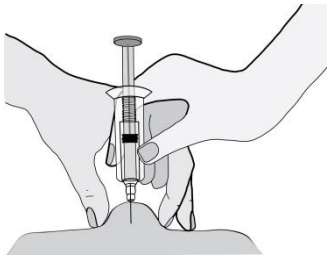


**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили капачето, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

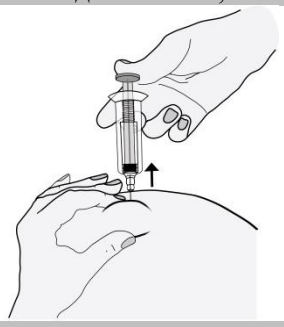
Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



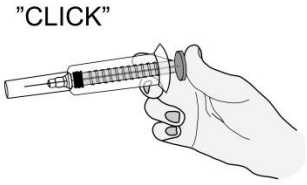
**8)** Натиснете буталото с палеца си. Това ще инжектира лекарствения продукт в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън. Не отпускайте натиска върху буталото!



**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Натиснете силно буталото на спринцовката. Предпазното устройство за иглата, под формата на пластмасов цилиндър, автоматично ще покрие цялата игла.




**11)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни, изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Как сами да си поставите инжекция Inhixa с предварително напълнена спринцовка с пасивен предпазител за игла UltraSafe

Вашата предварително напълнената спринцовка има прикрепен пасивен предпазител UltraSafe Passive, за да Ви предпази от нараняване от иглата.
Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***
- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния му вид.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***
**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеално за случая е да седите в шезлонг, във фотьойл или в легло, подпрени с възглавници за повдигане.
**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

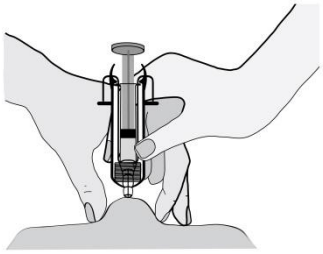
**4)** Извадете от кутията пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.
**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили капачето, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

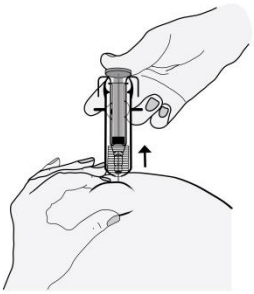
Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарственият продукт ще се инжектира в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън. Не отпускайте натиска върху буталото!



**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Освободете буталото и позволете на спринцовката да се придвижи нагоре, докато иглата
се обезопаси и заключи на място.

**11)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни, изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Как сами да си поставите инжекция Inhixa с предварително напълнена спринцовка с ръчно активиране на предпазителя на иглата

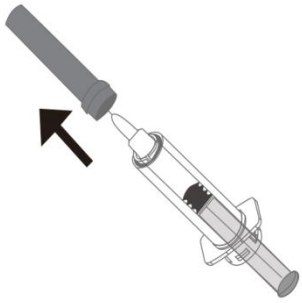
Вашата предварително напълнената спринцовка има предпазител за игла, който се активира ръчно, за да Ви предпази от нараняване от иглата.
Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***
- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния му вид.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***
**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеално за случая е да седите в шезлонг, във фотьойл или в легло, подпрени с възглавници за повдигане.
**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията блистера, който съдържа предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.
**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

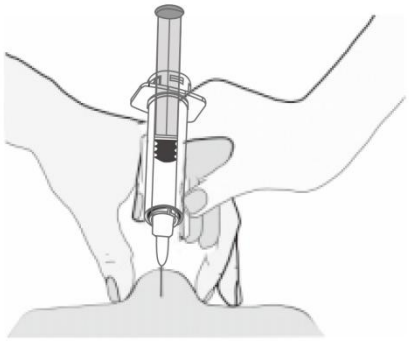


**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили капачето, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

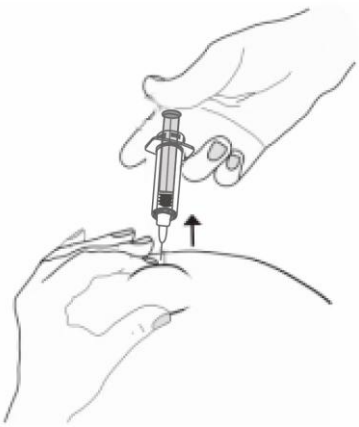
Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



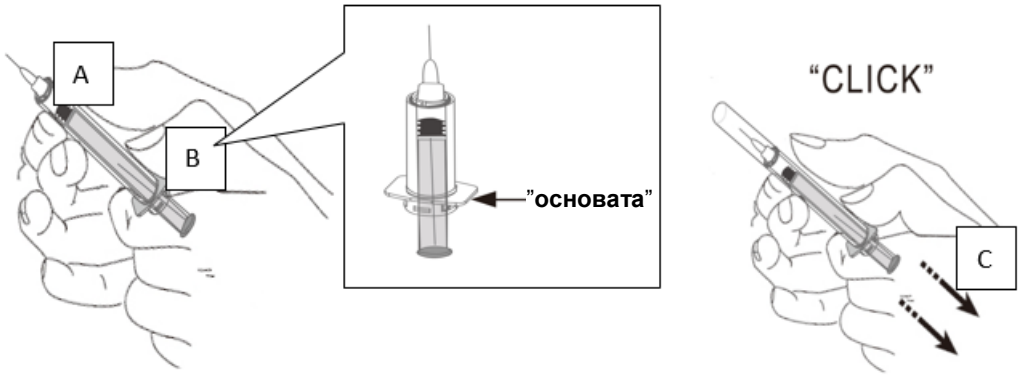
**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарственият продукт ще се инжектира в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън. Не отпускайте натиска върху буталото!



**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Дръжте здраво тубата на спринцовката с една ръка (A). С другата ръка задръжте основата, „крилата“ на спринцовката (B) и издърпайте основата, докато чуете щракащ звук (C). Сега използваната игла е напълно защитена




**11)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни, изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам
Нидерландия

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1132/001
EU/1/16/1132/002
EU/1/16/1132/011
EU/1/16/1132/012
EU/1/16/1132/021
EU/1/16/1132/023
EU/1/16/1132/033
EU/1/16/1132/034
EU/1/16/1132/051
EU/1/16/1132/053
EU/1/16/1132/054
EU/1/16/1132/064
EU/1/16/1132/065
EU/1/16/1132/085
EU/1/16/1132/090
EU/1/16/1132/095
EU/1/16/1132/117

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15/09/2016
Дата на последно подновяване: 26/08/2021

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhixa 4000 IU (40 mg)/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

10 000 IU/ml (100 mg/ml) инжекционен разтвор

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа еноксапарин натрий (enoxaparin sodium) 4 000 IU анти-Ха активност (еквивалентни на 40 mg) в 0,4 ml вода за инжекции.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Еноксапарин натрий е биологично вещество, получено чрез алкална деполимеризация на хепарин бензилов естер, получен от свинска чревна лигавица.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция).
Бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Inhixa е показан при възрастни за:
Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск, по-специално такива, които са подложени на ортопедична операция или обща хирургия, включително онкологична операция.
Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване (например остра сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, тежки инфекции, ревматични заболявания) и намалена подвижност, с повишен риск от венозна тромбоемболия
Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ), с изключение на БЕ, която изисква тромболитична терапия или хирургично лечение.
Разширено лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак.
Предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.
Остър коронарен синдром:

- Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента, в комбинация с ацетилсалицилова киселина перорално (NSTEMI).
- Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI), включително пациенти, които трябва да бъдат лекувани медикаментозно или с последваща перкутанна коронарна интервенция (PCI).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск*
Индивидуалният тромбоемболичен риск при пациентите може да се изчисли с помощта на валидиран модел за стратификация на риска.

При пациенти с умерен риск от тромбоемболия, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 2000 IU (20 mg) веднъж дневно, приложени чрез подкожна (s.c.) инжекция. При операции с умерен риск, предоперативното започване на приложението (2 часа преди хирургичната интервенция) на 2000 IU (20 mg) еноксапарин натрий е с доказана ефикасност и безопасност.

При пациенти с умерен риск, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи за минимален период от 7-10 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвижване). Профилактиката трябва да продължи, докато пациентът вече не е със значително намалена подвижност.

При пациенти с висок риск от тромбоемболия, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно, приложени чрез s.c. инжекция, като за предпочитане се започне 12 часа преди операцията. Ако има нужда от започване на предоперативната профилактика с еноксапарин натрий по-рано от 12 часа (напр. високорискови пациенти в очакване на отложена ортопедична операция), последната инжекция трябва да се приложи не по-късно от 12 часа преди операцията и да се възобнови 12 часа след операцията.

- При пациенти, подложени на голяма ортопедична операция, се препоръчва удължаване на антитромбозната профилактика до 5 седмици.
- При пациенти с висок риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ), подложени на коремна или тазова операция поради карцином, се препоръчва удължаване на антитромбозната профилактика до 4 седмици.

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти*
Препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно чрез s.c. инжекция. Лечението с еноксапарин натрий се назначава за минимум 6 до 14 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвижване) на пациента. Не е установена полза от лечение за повече от 14 дни.

*Лечение на ДВТ със или без БЕ*
Еноксапарин натрий трябва да се приложи s.c. като инжекция от 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно или инжекция от 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно.
Схемата трябва да бъде избрана от лекаря на базата на индивидуална оценка, включително оценка на риска от тромбоемболия и риска от кървене. Схемата от 150 IU/kg (1,5 mg/kg), приложени веднъж дневно, трябва да се използва при пациенти без усложнения, с нисък риск от рецидив на ВТЕ. Схемата от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложени два пъти дневно, трябва да се използва при всички други пациенти, като тези със затлъстяване, със симптоматична БЕ, карцином, рецидивираща ВТЕ или проксимална венозна тромбоза (на илиачната вена).

Лечението с еноксапарин натрий обикновено се назначава за период средно 10 дни. Когато е подходящо, трябва да се започне перорална антикоагулантна терапия (вж. “Преминаване от еноксапарин натрий на перорални антикоагуланти“ в края на точка 4.2).

При продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак лекарите трябва внимателно да преценят индивидуалните рискове от тромбоемболия и кървене при пациента. Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg), прилагана два пъти дневно чрез подкожни инжекции в продължение на 5 до 10 дни, последвано от 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно подкожно инжектиране в продължение на до 6 месеца. Ползата от продължителната антикоагулантна терапия трябва да бъде оценена повторно след 6 месеца лечение.

*Предотвратяване на образуването на тромби по време на хемодиализа*
Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg) еноксапарин натрий.
При пациенти с висок риск от кървене, дозата трябва да се намали до 50 IU/kg (0,5 mg/kg) за двоен съдов достъп или 75 IU/kg (0,75 mg/kg) за единичен съдов достъп.

По време на хемодиализа еноксапарин натрий трябва да се инжектира в артериалната кръвна линия в началото на диализната сесия. Ефектът на тази доза обикновено е достатъчен за сесия от 4 часа; ако обаче се открият фибринови пръстени, например след по-дълга от нормалното сесия, може да се приложи допълнителна доза от 50 IU до 100 IU/kg (0,5 до 1 mg/kg).

Липсват данни при пациенти, които използват еноксапарин натрий за профилактика или лечение и по време на хемодиализни сесии.

*Остър коронарен синдром: лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента*
Препоръчителната доза еноксапарин натрий за лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI е 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа чрез s.c. инжекция, приложена в комбинация с антитромбоцитна терапия. Лечението трябва да се приложи за най-малко 2 дни и да продължи до постигане на клинично стабилизиране. Обичайната продължителност на лечение е от 2 до 8 дни.

Ацетилсалицилова киселина се препоръчва при всички пациенти без противопоказания, при начална перорална натоварваща доза от 150–300 mg (при нелекувани с ацетилсалицилова киселина пациенти) и поддържаща доза от 75–325 mg/ден дългосрочно, независимо от стратегията на лечение.

За лечение на остър STEMI препоръчителната доза еноксапарин натрий е единична интравенозна (i.v.) болус инжекция от 3000 IU (30 mg) плюс доза от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена s.c., последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена s.c. на всеки 12 часа (максимално 10 000 IU (100 mg) за всяка от първите две s.c. дози). Едновременно трябва да се приложи подходяща антитромбоцитна терапия, например ацетилсалицилова киселина перорално (75 mg до 325 mg веднъж дневно), освен ако няма противопоказания. Препоръчителната продължителност на лечение е 8 дни, или до изписване от болницата, което се случи първо. Когато се прилага в комбинация с тромболитично средство (фибрин-специфично или не фибрин-специфично), еноксапарин натрий трябва да се приложи от 15 минути преди до 30 минути след началото на фибринолитичната терапия.

- За дозиране при пациенти на възраст ≥ 75 години вижте точка „Старческа възраст”.
- При пациенти, лекувани с PCI, ако последната s.c. доза еноксапарин натрий е приложена по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, не е необходима допълнителна доза. Ако последното s.c. приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона, трябва да се приложи интравенозен болус еноксапарин натрий 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Специални популации

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на еноксапарин натрий при педиатричната популация не са установени.

*Старческа възраст*

За всички показания, с изключение на STEMI, не е необходимо намаляване на дозата при пациенти в старческа възраст, освен ако бъбречната функция не е нарушена (вж. по-долу „бъбречно увреждане“ и точка 4.4).
За лечение на остър STEMI при пациенти в старческа възраст ≥75 години не трябва да се прилага начална интравенозна болус доза. Трябва да се започне със 75 IU/kg (0,75 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа (максимална доза 7500 IU (75 mg) само за всяка от първите две s.c. дози, последвано от 75 IU/kg (0,75 mg/kg) s.c. за останалите дози). За дозировката при пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция вижте по-долу „бъбречно увреждане“ и точка 4.4.

*Чернодробно увреждане*

Има ограничени данни при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 5.1 и 5.2) и е необходимо повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 4.4).

*Бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2)*
*Тежко бъбречно увреждане*
Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <15 ml/min) поради липса на данни при тази популация извън показанието предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.

Таблица за дозиране при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс [15-30] ml/min):

| Показание | Схема на прилагане |
|---|---|
| Профилактика на венозна тромбоемболична болест | 2000 IU (20 mg) s.c. веднъж дневно |
| Лечение на ДВТ и БЕ | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. веднъж дневно |
| Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно веднъж дневно |
| Лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. веднъж дневно |
| Лечение на остър STEMI (пациенти на възраст под 75 години) | 1 x 3000 IU (30 mg) i.v. болус плюс 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. и след това 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. на всеки 24 часа |
| Лечение на остър STEMI (пациенти на възраст над 75 години) | Без начална i.v. болус доза, 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. и след това 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. на всеки 24 часа |

Препоръчаните корекции на дозата не се отнасят за показанието при хемодиализа.

*Умерено и леко бъбречно увреждане*
Въпреки че не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане, препоръчва се да се извършва внимателно клинично проследяване.

Начин на приложение
Inhixa не е препоръчва за интрамускулна употреба и не трябва да се прилага по този начин.

При профилактика на венозна тромбоемболична болест след хирургична интервенция, лечение на ДВТ и БЕ, продължителнолечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак, лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI, еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез s.c. инжекция.
При остър STEMI, лечението трябва да се започне с единична i.v. болус инжекция, незабавно последвана от s.c. инжекция.
За предотвратяване образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа, се прилага през артериалната линия на диализния кръг.

Предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба е готова за незабавна употреба.

Препоръчва се използване на туберкулинова спринцовка, или еквивалентна на нея, когато се използват ампули или многодозови флакони, за да се осигури точно изтегляне на подходящия обем от лекарствения продукт.

*Техника на подкожно инжектиране*

За предпочитане е инжектирането да се извършва при легнало положение на пациента. Еноксапарин натрий се прилага чрез дълбоко s.c. инжектиране.

При използване на предварително напълнените спринцовки въздушното мехурче да не се изгонва от спринцовката преди инжектиране, за да избегнете загуба на част от лекарствения продукт. Когато количеството от лекарствения продукт, което трябва да се инжектира, трябва да се коригира въз основа на телесното тегло на пациента, използвайте градуираните предварително напълнени спринцовки за да достигнете необходимия обем чрез изхвърляне на излишъка преди инжектиране. Моля, имайте предвид, че в някои случаи не е възможно да се постигне точната доза поради деленията на спринцовката и в такъв случай обемът се закръгля до най-близкото деление.

Приложението трябва да се извършва при редуване на лявата и дясната антеролатерална или постеролатерална част на коремната стена.

Иглата трябва да се въвежда в цялата си дължина вертикално в кожна гънка, внимателно прихванатата между палеца и показалеца. Кожната гънка не трябва да се освобождава до завършване на инжектирането. След приложение мястото на инжектиране не трябва да се разтрива.

Забележка за предварително напълнените спринцовки с автоматична обезопасяваща система: Обезопасяващата система се задейства в края на инжектирането (вж. указанията в точка 6.6).

В случай на самостоятелно приложение, пациентите трябва да бъдат съветвани да спазват указанията, дадени в листовката, включена в опаковката на този лекарствен продукт.

*Интравенозна (болус) инжекция (само за показанието остър STEMI)*

При остър STEMI лечението трябва да започне с единична i.v. болус инжекция, незабавно последвана от s.c. инжекция.
За i.v. инжекция може да се използва многодозов флакон или предварително напълнена спринцовка.
Еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез интравенозна система. Не трябва да се смесва или прилага едновременно с други лекарствени продукти. За да се избегне възможно смесване на еноксапарин натрий с други лекарствени продукти, избраният i.v. достъп трябва да се промива с достатъчно количество разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или разтвор на глюкоза във вода за инжекции преди и след i.v. болус приложение на еноксапарин натрий за промиване на порта за лекарствения продукт. Еноксапарин натрий може да се прилага безопасно с обикновен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции.

*Начален болус 3000 IU (30 mg)*
За началния болус 3000 IU (30 mg) с използване на градуирана предварително напълнена спринцовка еноксапарин натрий, излишният обем трябва да се изгони, за да останат само 3000 IU (30 mg) в спринцовката. Дозата от 3000 IU (30 mg) може да се инжектира директно в i.v. система.

*Допълнителен болус за PCI, когато последното s.c. приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона.*
При пациенти, лекувани с перкутанна коронарна интервенция (PCI), трябва да се приложи допълнителен i.v. болус 30 IU/kg (0,3 mg/kg), ако последното s.c. приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона.

За да се осигури точност на малкия обем, който трябва да се инжектира, препоръчително е лекарственият продукт да се разреди до 300 IU/ml (3 mg/ml).

За да се получи разтвор 300 IU/ml (3 mg/ml) с помощта на 6000 IU (60 mg) предварително напълнена спринцовка енапарин натрий, препоръчително е да се използва 50 ml инфузионен сак (т.е. инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции), както следва:
Изтеглете 30 ml от инфузионния сак със спринцовка и изхвърлете течността. Инжектирайте цялото съдържание на 6000 IU (60 mg) еноксапарин натрий предварително напълнена спринцовка в 20-те ml, останали в сака. Внимателно смесете съдържанието на сака. Изтеглете необходимия обем разреден разтвор със спринцовка за приложение в i.v. система.

След като разреждането приключи, обемът за инжектиране може да се изчисли по следната формула [обем разреден разтвор (ml) = тегло на пациента (kg) x 0,1] или с помощта на таблицата по-долу. Препоръчва се разреждането да се извърши непосредствено преди употреба.

Обем, който да се инжектира през i.v. система след приключване на разреждането при количество на активното вещество 300 IU (3 mg)/ml.

| Тегло | Необходима доза 30 IU/kg (0,3 mg/kg) | | Обем, който да се инжектира след разреждане до крайно количество на активното вещество 300 IU (3 mg)/ml |
|---|---|---|---|
| [kg] | IU | [mg] | [ml] |
| 45 | 1350 | 13,5 | 4,5 |
| 50 | 1500 | 15 | 5 |
| 55 | 1650 | 16,5 | 5,5 |
| 60 | 1800 | 18 | 6 |
| 65 | 1950 | 19,5 | 6,5 |
| 70 | 2100 | 21 | 7 |
| 75 | 2250 | 22,5 | 7,5 |
| 80 | 2400 | 24 | 8 |
| 85 | 2550 | 25,5 | 8,5 |
| 90 | 2700 | 27 | 9 |
| 95 | 2850 | 28,5 | 9,5 |
| 100 | 3000 | 30 | 10 |
| 105 | 3150 | 31,5 | 10,5 |
| 110 | 3300 | 33 | 11 |
| 115 | 3450 | 34,5 | 11,5 |
| 120 | 3600 | 36 | 12 |
| 125 | 3750 | 37,5 | 12,5 |
| 130 | 3900 | 39 | 13 |
| 135 | 4050 | 40,5 | 13,5 |
| 140 | 4200 | 42 | 14 |
| 145 | 4350 | 43,5 | 14,5 |
| 150 | 4500 | 45 | 15 |

*Инжектиране в артериална линия*

За предотвратяване образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа се прилага през артериалната линия на диализния кръг.

*Преминаване от еноксапарин натрий на перорални антикоагуланти*

*Преминаване от еноксапарин натрий на витамин К антагонисти (VKA)*
Клиничното проследяване и лабораторните изследвания [протромбиново време, изразено като Международно нормализирано съотношение (INR)] трябва да бъдат засилени, за да се проследява ефекта от VKA.
Тъй като има интервал преди VKA да достигне своя максимален ефект, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи при постоянна доза толкова дълго, колкото е необходимо, за да се поддържа INR в рамките на желания терапевтичен диапазон за показанието при два последователни теста.
При пациенти, които в момента получават VKA, VKA трябва да се прекрати и първата доза еноксапарин натрий трябва да се приложи, когато INR падне под терапевтичния диапазон.

*Преминаване от еноксапарин натрий на директни перорални антикоагуланти (DOAC)*
При пациенти, които в момента получават еноксапарин натрий, еноксапарин натрий трябва да се прекрати и да се започне DOAC 0 до 2 часа преди времето за следващото планирано приложение на еноксапарин натрий, съгласно КХП на DOAC.
При пациенти, които в момента получават DOAC, първата доза еноксапарин натрий трябва да се приложи в момента, когато трябва да се приеме следващата доза DOAC.

*Приложение при спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция*

Ако лекарят реши да приложи антикоагулация в условията на епидурална или спинална анестезия/аналгезия или лумбална пункция, се препоръчва внимателно неврологично проследяване поради риска от невроаксиални хематоми (вж. точка 4.4).

- *При дози, използвани за профилактика*
  Трябва да се спазва интервал без пунктиране с продължителност най-малко 12 часа между последната инжекция еноксапарин натрий при профилактични дози и поставянето на игла или катетър.
  При продължителни техники трябва да се спазва подобен интервал, или да се изчака най-малко 12 часа преди свалянето на катетъра.
  При пациенти с креатининов клирънс [15-30] ml/min, трябва да се обмисли удвояване на времето за пункция/поставяне на катетъра или свалянето му до най-малко 24 часа.
  2-часовото предоперативно започване на еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) не е съвместимо с невроаксиална анестезия.
- *При дози, използвани за лечение*
  Трябва да се спазва интервал без пунктиране с продължителност най-малко 24 часа между последната инжекция еноксапарин натрий при терапевтични дози и поставянето на игла или катетър (вж. също точка 4.3).
  При продължителни техники трябва да се спазва подобно отлагане от 24 часа преди свалянето на катетъра.
  При пациенти с креатининов клирънс [15-30] ml/min, трябва да се обмисли удвояване на времето за пункция/поставяне на катетъра, или сваляне до най-малко 48 часа.
  Пациентите, които получават дози два пъти дневно (напр. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) два пъти дневно, или 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно) трябва да пропуснат втората доза еноксапарин натрий, за да се има достатъчен интервал преди поставяне или сваляне на катетъра.

В тези времеви точки има все още откриваеми нива на анти-Ха активност и тези интервали не са гаранция, че ще се избегне образуването на невроаксиален хематом.
Също така трябва да се има предвид да не се използва еноксапарин натрий най-малко 4 часа след спинална/епидурална пункция или след свалянето на катетъра. Отлагането трябва да се базира на оценка на съотношението полза/риск, като се вземе предвид както рискът от тромбоза, така и рискът от кървене в условията на процедурата и рисковите фактори при пациента.

## 4.3 Противопоказания

Еноксапарин натрий е противопоказан при пациенти със:

- Свръхчувствителност към еноксапарин натрий, хепарин или производните му, включително други нискомолекулни хепарини (LMWH), или към някоя от останалите съставки, изброени в точка 6.1;
- Аназнеза за имуномедиирана, хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) през последните 100 дни или наличие на антитела в циркулацията (вж. също точка 4.4);
- Клинично значимо активно кървене и състояния, свързани с висок риск от кръвоизлив, включително скорошен хеморагичен инсулт, стомашно-чревна язва, наличие на злокачествено новообразуване с висок риск от кървене, скорошна мозъчна, спинална или офталмологична операция, доказани или предполагаеми варици на хранопровода, артериовенозни малформации, съдови аневризми или сериозни интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии;
- Спинална или епидурална анестезия или локорегионална анестезия, когато еноксапарин натрий е използван за лечение в последните 24 часа (вж. точка 4.4).

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Нискомолекулните хепарини (НМХ) са биологични лекарствени продукти. За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват..

Общи

Еноксапарин натрий не може да се използва взаимнозаменяемо (единица за единица) с други нискомолекулни хепарини (LMWHs). Тези лекарствени продукти се различават по процес на производство, молекулно тегло, специфична анти-Ха и анти-IIа активност, единици, дозировка и клинична ефикасност и безопасност. Това води до разлики във фармакокинетиката и съответната биологична активност (напр. антитромбинова активност и тромбоцитни взаимодействия). Ето защо е необходимо специално внимание и спазване на указанията за употреба, специфични за всеки отделен лекарствен продукт.

Анамнеза за хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) (>100 дни)

Употребата на еноксапарин натрий при пациенти с анамнеза за имуномедиирана HIT през последните 100 дни или при наличие на антитела в циркулацията е противопоказана (вж. точка 4.3). Антителата в циркулацията може да персистират няколко години.
Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза (>100 дни) за хепарин-индуцирана тромбоцитопения без антитела в циркулацията Решението да се използва еноксапарин натрий в такъв случай трябва да се вземе само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след като са обсъдени алтернативни лечения, различни от хепарин (напр. данапароид натрий или лепирудин).

Проследяване броя на тромбоцитите

При пациенти с рак с брой тромбоцити под 80 G/l може да се помисли за антикоагулантно лечение само като се разгледа всеки случай поотделно и се препоръчва внимателно наблюдение.

Риск от антитяло-медиирана хепарин-индуцирана тромбоцитопения е налице и при нискомолекулните хепарини (LMWHs). Ако възникне тромбоцитопения, тя обикновено се явява между 5-ия и 21-ия ден след началото на лечението с еноксапарин натрий.
Рискът от HIT е по-голям при постоперативни пациенти, най-вече след сърдечна операция, и при пациенти с рак.
Поради това се препоръчва да се изследва броят на тромбоцитите преди започването на терапията с еноксапарин натрий и след това редовно в хода на лечението.

Ако има клинични симптоми, насочващи към HIT (нов епизод на артериална и/или венозна тромбоемболия, болезнени кожни лезии на мястото на инжектиране, алергични или анафилактични реакции по време на лечението), броят на тромбоцитите трябва да се измери. Пациентите трябва да са наясно, че може да се появят такива симптоми и ако това се случи, те трябва да информират своя лекар.
На практика, ако се наблюдава потвърдено значимо понижение на броя на тромбоцитите (30 до 50% от първоначалната стойност), лечението с еноксапарин натрий трябва незабавно да се прекрати и пациентите да преминат на друго алтернативно антикоагулантно лечение, различно от хепарин.

Кръвоизливи

Както и при другите антикоагуланти, може да възникне кървене на различни места. Ако настъпи кървене, трябва да се установи източникът на кръвоизлива и да се започне подходящо лечение.
Еноксапарин натрий, както и всякакъв друг вид антикоагулантна терапия трябва да се използва с повишено внимание при състояния с повишена вероятност от кървене, като например:

- нарушена хемостаза,
- анамнеза за пептична язва,
- скорошен исхемичен инсулт,
- тежка артериална хипертония,
- скорошна диабетна ретинопатия,
- неврохирургична или офталмологична операция,
- съпътстваща употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точка 4.5.).

Лабораторни изследвания

При дози, прилагани за профилактика на венозна тромбоемболия, еноксапарин натрий не повлиява значимо времето на кървене и общите кръвни коагулационни показатели, нито повлиява тромбоцитната агрегация или свързването на фибриногена с тромбоцитите.
При по-високи дози е възможно да се получи удължаване на aPTT (активирано парциално тромбопластиново време) и ACT (активирано време на съсирване). Удължаването на aPTT и ACT не е линейно свързано с увеличена антитромбозна активност на еноксапарин натрий и поради това тези показатели са неподходящи и ненадеждни за проследяване на активността на еноксапарин натрий.

Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция

Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция не трябва да се извършват в рамките на 24 часа от приложението на еноксапарин натрий в терапевтични дози (вж. също точка 4.3). Съобщени са случаи на невроаксиални хематоми при едновременна употреба на еноксапарин натрий и спинална/епидурална анестезия или спинална пункция, които са довели до продължителна или трайна парализа.
Тези усложнения са редки при схеми на прилагане на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно или по-малко. Рискът от тези събития е по-висок при използването на постоянни епидурални катетри в следоперативния период, при едновременно приложение на други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), при травматично или многократно пунктиране на спиналното/епидуралното пространство или при пациенти с предишна операция на гръбначния стълб или деформация на гръбначния стълб.

За намаляване на потенциалния риск от кървене, свързано с епидурална или спинална анестезия/аналгезия и едновременно приложение на еноксапарин натрий, трябва да се вземе предвид фармакокинетичния профил на лекарствения продукт (вж. точка 5.2). Поставянето и отстраняването на епидурален катетър или лумбална пункция е най-добре да се извършва,

когато антикоагулантният ефект на еноксапарин е нисък; все пак, точното време за достигане на достатъчно нисък антикоагулантен ефект при всеки пациент не е известно. При пациенти с креатининов клирънс [15-30 ml/min], са необходими допълнителни съображения, тъй като елиминирането на еноксапарин натрий е по-продължително (вж. точка 4.2).

Ако лекарят реши да приложи антикоагулантна терапия в случай на епидурална/спинална анестезия или лумбална пункция, трябва да се извършва често проследяване, с цел да се открият каквито и да било признаци и симптоми на неврологично увреждане, като болка в гърба, сензорни и моторни дефицити (изтръпване или слабост в долните крайници), дисфункция на червата или пикочния мехур. Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да уведомят своя лекар, ако усетят който и да било от гореспоменатите признаци и симптоми. Ако се подозират признаци или симптоми на спинален хематом, трябва спешно да се започне диагностициране и лечение, включително декомпресия на гръбначния мозък, въпреки че такова лечение може да не предотврати неврологичните последици

Кожна некроза/кожен васкулит

Има съобщения за кожна некроза и кожен васкулит при употреба на LMWHs, при които е необходимо незабавно прекъсване на лечението.

Процедури за перкутанна коронарна реваскуларизация

За намаляване до минимум на риска от кървене след съдова манипулация в хода на лечението на нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента (NSTEMI) и остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI), строго се придържайте към препоръчителните интервали между инжектирането на дозите еноксапарин натрий. Важно е да се постигне хемостаза в мястото на пункция след PCI. В случай че се използва устройство за затваряне на съдовия достъп, дезилето може да се отстрани незабавно. Ако се използва метод за мануална компресия, дезилето трябва да се отстрани 6 часа след последната интравенозна/подкожна инжекция еноксапарин натрий. Ако е необходимо лечението с еноксапарин натрий да се продължи, следващата доза трябва да се назначи не по-рано от 6 до 8 часа след отстраняването на дезилето. Мястото на пункция трябва да се наблюдава за признаци на кървене или образуване на хематоми.

Остър инфекциозен ендокардит

Употреба на хепарин обикновено не се препоръчва при пациенти с остър инфекциозен ендокардит поради риска от мозъчен кръвоизлив. Ако такава употреба се счита за абсолютно необходима, решението трябва да се вземе само след внимателна оценка на индивидуалното съотношение полза/риск.

Механични сърдечни клапни протези

Приложението на еноксапарин натрий не е достатъчно проучено за нуждите на тромбопрофилактиката при пациенти с механични протези на сърдечните клапи. Съобщава се за изолирани случаи на тромбоза на протезирана сърдечна клапа при пациенти с механични протези на сърдечните клапи, получаващи еноксапарин натрий за тромбопрофилактика. Смущаващи фактори, включващи подлежащо заболяване и недостатъчни клинични данни, ограничават възможността за оценка на тези случаи. Някои от тези случаи са бременни жени, при които тромбозата е довела до смърт на майката и плода.

*Бременни жени с механични протези на сърдечните клапи*

Приложението на еноксапарин натрий за тромбопрофилактика при бременни жени с механични протези на сърдечните клапи не е достатъчно проучено. При клинично проучване при бременни жени с механични сърдечни клапи, получаващи еноксапарин натрий (100 IU/kg два пъти дневно (1 mg/kg два пъти дневно)) с цел понижаване на риска от тромбоемболизя,

при 2 от 8 жени са се образували тромби, довели до блокиране на клапата, което е довело до смърт на майката и плода. Има отделни постмаркетингови съобщения за клапна тромбоза при бременни жени с механични сърдечни клапи по време на прилагането на еноксапарин натрий за тромбопрофилактика. При бременните жени със сърдечни клапи, протезирани с механична протеза, може да има повишен риск от тромбоемболия.

Старческа възраст

Не се наблюдава тенденция към увеличаване на кървенето при хора в старческа възраст в профилактичния дозов диапазон. Пациентите в старческа възраст (особено пациенти на 80 и повече години) може да са изложени на повишен риск от усложнения, свързани с кървене, в терапевтичния дозов диапазон. Препоръчва се внимателно клинично проследяване и намаляване на дозата при пациенти на възраст над 75 години, лекувани за остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане е налице увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий, което повишава риска от кървене. При тези пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване като може да се обмисли и биологично проследяване чрез измерване на анти-Ха активността (вж. точки 4.2 и 5.2).
Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 15 ml/min) поради липса на данни при пази популация, извън показанието предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.
При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-30 ml/min), тъй като експозицията на еноксапарин натрий е значително повишена, се препоръчва корекция на дозата в терапевтичния и профилактичния дозов диапазон (вж. точка 4.2).
Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при чернодробно увреждане поради повишен потенциал за кървене. Коригирането на дозата на базата на проследяване на нивата на анти-Ха активността не е надеждно при пациенти с чернодробна цироза и не се препоръчва (вж. точка 5.2)

Ниско телесно тегло

При жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и мъже с ниско телесно тегло (<57 kg), е наблюдавано увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий при профилактични дози (некоригирани според теглото), което може да доведе до по-висок риск от кървене. Поради това, при такива пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване (вж. точка 5.2).

Пациенти със затлъстяване

Пациентите със затлъстяване са с повишен риск от тромбоемболия. Безопасността и ефикасността на профилактичните дози при пациенти със затлъстяване (BMI >30 kg/m$^2$) не са напълно определени и няма консенсус относно коригирането на дозата. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на тромбоемболия.

Хиперкалиемия

Хепарините могат да потиснат надбъбречната сексреция на алдостерон, което води до хиперкалиемия (вж. точка 4.8), особено при пациенти със захарен диабет, хронична бъбречна недостатъчност, предшестваща метаболитна ацидоза, приемащи лекарствени продукти, за

които е известно, че повишават калия (вж. точка 4.5). Плазмените нива на калий трябва да се следят редовно, особено при пациенти, изложени на риск.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Остра генерализирана екзантематозна пустулоза

Във връзка с лечението с еноксапарин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) с неизвестна честота. Когато се предписва лекарството пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и трябва да бъдат наблюдавани внимателно за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи за тези реакции, прилагането на еноксапарин трябва да бъде спряно незабавно и трябва да се помисли за алтернативно лечение (при необходимост).

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо приложение не се препоръчва

*Лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точка 4.4)*

Препоръчително е, ако няма стриктни показания, лекарствените продукти, повлияващи хемостазата, да се прекратят преди започване на лечение с еноксапарин натрий. Ако комбинацията е показана, еноксапарин натрий трябва да се използва при внимателно клинично и лабораторно проследяване, ако е подходящо. Тук се включват лекарствени продукти като:

- салицилати за системно приложение, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и НСПВС, включително кеторолак,
- други тромболитици (напр. алтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа) и антикоагуланти (вж. точка 4.2).

Едновременна употреба с повишено внимание

Следните лекарствени продукти могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при повишено внимание:

- *Други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата, като например*:
  - инхибитори на тромбоцитната агрегация, включително ацетилсалицилова киселина, приложена с антиагрегантна доза (кардиопротекция), клопидогрел, тиклопидин и гликопротеин IIb/IIIa антагонисти, показани при остър коронарен синдром, поради риск от кървене.
  - декстран 40,
  - системни глюкокортикоиди.

- *Лекарствени продукти, повишаващи нивата на калий:*

Лекарствени продукти, които повишават серумните нива на калий, могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при внимателно клинично и лабораторно наблюдение (вж. точки 4.4 и 4.8).

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

При хора няма данни, че еноксапарин натрий преминава плацентарната бариера по време на втория и третия триместър от бременността. Няма информация за първия триместър.

Проучванията при животни не показват данни за фетотоксичност или тератогенност (вж. точка 5.3). Данните при животни показват, че преминаването на еноксапарин натрий през плацентата е минимално.
Еноксапарин натрий трябва да се прилага по време на бременност, само ако е клинично необходимо.
Бременните жени, които получават еноксапарин натрий, трябва да се проследяват внимателно за признаци на кървене или прекомерна антикоагулация и трябва да бъдат предупредени относно риска от кървене. Като цяло наличните данни показват, че няма доказателства за повишен риск от кръвоизлив, тромбоцитопения или остеопороза в сравнение с риска, наблюдаван при жени, които не са бременни, освен този, който се наблюдава при бременни жени с изкуствени сърдечни клапи (вж. точка 4.4).

Ако се планира епидурална анестезия, се препоръчва лечението с еноксапарин натрий да се преустанови преди това (вж. точка 4.4).

Кърмене

Не е известно дали непроменените еноксапарин се екскретира в кърмата при хора. При плъхове в период на лактация, преминаването на еноксапарин или неговите метаболити в млякото е много ниско. Пероралната абсорбция на еноксапарин натрий е малко вероятна. Inhixa може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Няма клинични данни за еноксапарин натрий по отношение на фертилитета. Проучванията при животни не показват ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Еноксапарин натрий не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Еноксапарин натрий е оценен при повече от 15 000 пациенти, които са приемали еноксапарин натрий в клинични изпитвания. В това число са включени 1776 за профилактика на ДВТ, след ортопедична или коремна операция при пациенти с риск от тромбоемболични усложнения; 1169 за профилактика на ДВТ при консервативно лекувани пациенти с остри заболявания и силно затруднена подвижност; 559 при лечение на дълбока венозна тромбоза със или без белодробна емболия; 1578 при лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец и 10 176 при лечение на остър STEMI.

Схемата на прилагане на еноксапарин натрий по време на тези клинични изпитвания варира в зависимост от показанията. Дозата на еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) s.c. веднъж дневно за профилактика на ДВТ след хирургична операция или при консервативно лекувани пациенти с остри заболявания и силно затруднено движение. При лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) със или без белодробна емболия (БЕ) пациентите, приемащи еноксапарин натрий, са получавали дози от 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа или 150 IU/kg (1,5 mg/kg) s.c. веднъж дневно. В клиничните изпитвания за лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец са прилагани дози 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа, а в клиничното изпитване за лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента схемата на прилагане на еноксапарин натрий е 3000 IU (30 mg) i.v. болус, последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа.

Кръвоизливи, тромбоцитопения и тромбоцитоза са най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните изпитвания (вж. точка 4.4 и „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу).

Профилът на безопасност на еноксапарин за продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак е подобен на неговия профил на безопасност при лечение на ДВТ и БЕ.

Във връзка с лечението с еноксапарин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Други нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания и съобщавани по време на постмаркетинговия опит (*показва реакциите от постмаркетинговия опит), са подробно изброени по-долу.
Честотата е определена както следва: много чести (≥ 1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до 1/1 000); много редки (<1/10 000) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системо-органен клас, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

*Нарушения на кръвта и лимфната система*
Чести: кръвоизливи, хеморагична анемия*, тромбоцитопения, тромбоцитоза.
Редки: еозинофилия*
Редки: случаи на имуноалергична тромбоцитопения с тромбоза; при някои от тях тромбозата е усложнена с инфаркт на органи или исхемия на крайник (вж. точка 4.4).

*Нарушения на имунната система*
Чести: алергична реакция
Редки: анафилактични/анафилактоидни реакции, включително шок *

*Нарушения на нервната система*
Чести: главоболие*

*Съдови нарушения*
Редки: спинален хематом* (или невроаксиален хематом). Тези реакции са довели до различна степен на неврологично увреждане, включително продължителна или трайна парализа (вж. точка 4.4)

*Хепатобилиарни нарушения*
Много чести: повишение на чернодробните ензими (главно трансаминази > 3 три пъти горната граница на нормата)
Нечести: хепатоцелуларно чернодробно увреждане*,
Редки: холестатично чернодробно увреждане*

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*
Чести: уртикария, пруритус, еритема
Нечести: булозен дерматит
Редки: алопеция*
Редки: кожен васкулит*, кожна некроза*, обичайно възникващи на мястото на инжектиране (тези явления обикновено се предшестват от пурпура или инфилтрирани и болезнени еритематозни плаки).
Възли на мястото на инжектиране* (възпалителни възли, които не са кистозни образувания, изпълнени с еноксапарин). Те се разнасят след няколко дни и не трябва да са причина за прекратяване на лечението.
С неизвестна честота: Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*
Редки: остеопороза* след продължителна терапия (повече от 3 месеца)

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*
Чести: хематом на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, други реакции на мястото на инжектиране (напр. оток, кръвоизлив, свръхчувствителност, възпаление, уплътнение, болка или реакция)
Нечести: локално дразнене; кожна некроза на мястото на инжектиране

*Изследвания*
Редки: хиперкалиемия*(вж. точки 4.4 и 4.5).

Описание на избрани нежелани реакции

*Кръвоизливи*
Те включват масивни кръвоизливи, съобщени при 4,2 % от пациентите (хирургични пациенти). Някои от тези случаи са били летални. При хирургични пациенти хеморагичните усложнения се считат за сериозни, ако (1) кръвоизливът причинява значимо клинично събитие или (2) е придружен от намаляване на хемоглобина ≥ 2 g/dl или трансфузия на 2 или повече единици кръвни продукти. Ретроперитонеалните и вътречерепните кръвоизливи винаги се считат за сериозни.
Както и при другите антикоагуланти, кръвоизлив може да настъпи при наличие на съществуващи рискови фактори като: органични лезии със склонност към кървене, инвазивни процедури или едновременна употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точки 4.4 и 4.5).

| Системо-органен клас | Профилактика при хирургични пациенти | Профилактика при консервативно лекувани пациенти | Лечение при пациенти с ДВТ със или без БЕ | Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | Лечение при пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец | Лечение при пациенти с остър миокарден инфаркт със ST елевация |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* | *Много чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Редки:* **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а] | *Много чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Нечести:* **Вътречерепен кръвоизлив Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести* [б]*:* **Кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Редки:* **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Нечести:* **Вътречерепен кръвоизлив Ретроперитонеален кръвоизлив** |

[а:] като хематом, екхимоза, различна от тази на инжекционното място, раневи хематом, хематурия, епистаксис и стомашно-чревен кръвоизлив.
[б]: честота въз основа на ретроспективно проучване на регистър, включващ 3526 пациенти (вж. точка 5.1)

*Тромбоцитопения и тромбоцитоза (вж. точка 4.4, Проследяване броя на тромбоцитите)*

| Системо-органен клас | Профилактика при хирургични пациенти | Профилактика при консервативно лекувани | Лечение при пациенти с ДВТ с или без | Продължително лечение на ДВТ и БЕ при | Лечение на пациенти с нестабил | Лечение при пациенти с остър миокарден инфаркт с ST елевация |
|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | пациенти | БЕ | пациенти с активен рак | на стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец | |
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* | *Много чести:* **Тромбоцитоза[б]**<br><br>*Чести:* **Тромбоцитопения** | *Нечести:* **Тромбоцитопения** | *Много чести:* **Тромбоцитоза[б]**<br><br>*Чести:* **Тромбоцитопения** | *С неизвестна честота:* **Тромбоцитопения** | *Нечести:* **Тромбоцитопения** | *Чести:* **Тромбоцитоза[б]Тромбоцитопения**<br>*Много редки:* **Имуноалергична тромбоцитопения** |

**б:** Повишени тромбоцити >400 G/L

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на еноксапарин натрий при деца не са установени (вж. точка 4.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

### 4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

Случайното предозиране с еноксапарин натрий след интравенозно, екстракорпорално или подкожно приложение може да доведе до хеморагични усложнения. След перорален прием дори на високи дози, няма вероятност еноксапарин натрий да бъде абсорбиран.

Лечение

Антикоагулантните ефекти до голяма степен могат да бъдат неутрализирани чрез бавно интравенозно инжектиране на протамин. Дозата на протамин зависи от дозата на инжектирания еноксапарин натрий, 1 mg протамин неутрализира антикоагулантния ефект на 100 IU (1 mg) еноксапарин натрий, ако еноксапарин натрий е бил приложен през предходните 8 часа. Инфузия от 0,5 mg протамин за всеки 100 IU (1 mg) еноксапарин натрий може да се приложи, ако еноксапарин натрий е бил приложен повече от 8 часа преди прилагането на протамин, или ако се прецени, че е необходимо да се направи втора доза протамин. 12 часа след инжектирането на еноксапарин натрий може да не се наложи прилагането на протамин. Дори и при високи дози протамин обаче анти-Ха активността на еноксапарин натрий никога не се неутрализира напълно (най-много около 60%) (вж. информацията за предписване на протаминовите соли).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, хепаринова група. АТС код: B01A B05

Inhixa е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Фармакодинамични ефекти

Еноксапарин натрий е нискомолекулен хепарин (LMWH) със средно молекулно тегло около 4500 далтона, при който антитромбозните и антикоагулантни свойства на стандартния хепарин са разделени. Активното вещество е натриева сол.

В *in vitro* пречистена система, еноксапарин натрий притежава висока анти-Xa активност (приблизително 100 IU/mg) и ниска анти-IIa или антитромбинова активност (приблизително 28 IU/mg), със съотношение 3,6. Тези антикоагулантни свойства се медиират чрез анти-тромбин III (ATIII), което води до антитромбозна активност при хора.

Освен анти-Xa/IIa активност, допълнителни антитромбозни и противовъзпалителни свойства на еноксапарин са били установени при здрави хора и пациенти, както и при неклинични модели. Това включва ATIII-зависимо инхибиране на други коагулационни фактори, като фактор VIIa, индукция на освобождаването на ендогенен инхибитор на пътя на тъканния фактор (TFPI), както и намалено освобождаване на фактора на von Willebrand (VWF) от съдовия ендотел в кръвообращението. Известно е, че тези фактори допринасят за цялостния антитромбозен ефект на еноксапарин натрий.
Когато се използва за профилактика, еноксапарин натрий не повлиява съществено aPTT. Когато се използва за лечение, aPTT може да бъде удължено до 1,5-2,2 пъти контролното време при максимална активност.

Клинична ефикасност и безопасност

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест, свързана с хирургична интервенция*

*Разширена профилактика на ВТЕ след ортопедична операция*
В двойносляпо проучване с разширена профилактика при пациенти, подложени на протезиране на тазобедрената става, 179 пациенти без венозна тромбоемболична болест, първоначално лекувани по време на хоспитализацията с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) подкожно, са рандомизирани след изписването на схема с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) (n=90) веднъж дневно, подкожно, или с плацебо (n=89) за период от 3 седмици. Честотата на ДВТ по време на разширена профилактика е значително по-ниска за еноксапарин натрий, в сравнение с плацебо, като не са били съобщени случаи на БЕ. Не е наблюдавано масивно кървене.
Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | **Еноксапарин натрий 4,000 IU (40 mg) веднъж дневно s.c. n (%)** | **Плацебо веднъж дневно s.c. n (%)** |
|---|---|---|
| **Всички пациенти на разширена профилактика** | 90 (100) | 89 (100) |
| **Общо ВТЕ** | 6 (6,6) | 18 (20,2) |
| • Общо ДВТ (%) | 6 (6,6)* | 18 (20,2) |
| • Проксимална ДВТ (%) | 5 (5,6)[#] | 7 (8,8) |
| *p-стойност спрямо плацебо = 0,008 | | |

| #p-стойност спрямо плацебо = 0,537 |
|---|

Във второ двойносляпо проучване 262 пациенти без ВТЕ болест, подложени на протезиране на тазобедрената става, първоначално лекувани, по време на хоспитализацията, с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) подкожно, са рандомизирани след изписването на схема с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) (n=131) веднъж дневно, подкожно, или с плацебо (n=131) за период от 3 седмици. Подобно на първото проучване, честотата на ВТЕ по време на разширена профилактика е значително по-ниска за еноксапарин натрий, в сравнение с плацебо, за ВТЕ общо (еноксапарин натрий 21 [16%] спрямо плацебо 45 [34,4%]; p=0,001) и проксимална ДВТ (еноксапарин натрий 8 [6,1%] спрямо плацебо 28 [21,4%]; p=<0,001). Не е открита разлика в случаите на масивно кървене между еноксапарин натрий и групата на плацебо.

*Разширена профилактика на ДВТ след онкологична хирургия*
Двойносляпо, многоцентрово изпитване сравнява четириседмична и едноседмична схема на профилактика с еноксапарин натрий по отношение на безопасност и ефикасност при 332 пациенти, подложени на елективна операция за рак в коремната кухина или таза. Пациентите са получавали еноксапарин натрий (4000 IU (40 mg) s.c.) дневно за 6 до 10 дни и след това са рандомизирани да получават еноксапарин натрий или плацебо за още 21 дни. Извършена е билатерална венография между 25 и 31-ия ден, или по-рано, ако са настъпили симптоми на венозна тромбоемболия. Пациентите са проследени в продължение на три месеца. Профилактиката с еноксапарин натрий за четири седмици след операция за рак на коремната кухина или таза значително намалява честотата на венографски потвърдена тромбоза, в сравнение с профилактика с еноксапарин натрий за една седмица. Честотата на венозна тромбоемболия в края на двойносляпата фаза е съответно 12,0 % (n=20) в плацебо групата и 4,8% (n=8) в групата на еноксапарин натрий; p=0,02. Тази разлика персистира на третия месец [13,8% спрямо 5,5% (n=23 спрямо 9), p=0,01]. Не са наблюдавани разлики в честотата на кървене или други усложнения по време на двойнослепия период или периода на проследяване.

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване и намалена подвижност*

В двойно сляпо, многоцентрово, паралелногрупово проучване еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) или 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно е сравнен с плацебо при профилактика на ДВТ при консервативно лекувани пациенти с тежко ограничена подвижност по време на остро заболяване (определена като разстояние, изминато пеша <10 метра за ≤3 дни). Това проучване включва пациенти със сърдечна недостатъчност (Клас III или IV по NYHA), остра дихателна недостатъчност или усложнена хронична дихателна недостатъчност и остра инфекция, или остър ревматизъм, ако е свързан с поне един рисков фактор за ВТЕ (възраст ≥75 години, рак, предишна ВТЕ, затлъстяване, варикозни вени, хормонална терапия и хронична сърдечна или дихателна недостатъчност).
Общо 1102 пациенти са включени в проучването като 1073 пациенти са лекувани. Лечението е продължило 6 до 14 дни (медиана на продължителност 7 дни). Когато се прилага с доза 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно, еноксапарин натрий намалява значително честотата на ВТЕ в сравнение с плацебо. Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | **Еноксапарин натрий 2 000 IU (20 mg) веднъж дневно SC n (%)** | **Еноксапарин натрий 4 000 IU (40 mg) веднъж дневно SC n (%)** | **Плацебо n (%)** |
|---|---|---|---|
| **Всички консервативно лекувани пациенти по** | 287 (100) | 291(100) | 288 (100) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **време на остро заболяване** | | | |
| **Общо ВТЕ (%)** | 43 (15,0) | 16 (5,5)* | 43 (14,9) |
| Общо ДВТ (%) | 43 (15,0) | 16 (5,5) | 40 (13,9) |
| Проксимална ДВТ (%) | 13 (4,5) | 5 (1,7) | 14 (4,9) |
| ВТЕ = венозни тромбобемболични събития, които включват ДВТ, БЕ и смърт, за която се счита, че има тромбоемболичен произход.<br>* p-стойност спрямо плацебо = 0,0002 | | | |

Приблизително 3 месеца след включването, честотата на ВТЕ остава значително по-ниска в групата на лечение с еноксапарин натрий 4 000 IU (40 mg), спрямо групата на лечение с плацебо.
Общата честотана кървене и честотата на масивно кървене са съответно 8,6% и 1,1% в групата на плацебо, 11,7% и 0,3% в групата на еноксапарин натрий 2 000 IU (20 mg) и 12,6% и 1,7% в групата на еноксапарин натрий 4 000 IU (40 mg).

*Лечение на ДВТ със или без БЕ*
В многоцентрово, паралелногрупово проучване 900 пациенти с остра ДВТ на долния крайник със или без БЕ са рандомизирани на стационарно (болнично) лечение с (i) еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно SC, (ii) еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа s.c., или (iii) хепарин i.v. болус (5000 IU), последвано от продължителна инфузия (прилагана за постигане на aPTT от 55 до 85 секунди). Общо 900 пациенти са рандомизирани в проучването и всички пациенти са били лекувани. Всички пациенти са получавали също и варфарин натрий (дозата е коригирана в съответствие с протромбиновото време за постигане на INR от 2,0 до 3,0), като приложението е започнало до 72 часа от началото на лечението с еноксапарин натрий или стандартното лечение с хепарин и е продължило 90 дни. Лечението с еноксапарин натрий или стандартното лечение с хепарин е приложено за най-малко 5 дни, докато се постигне прицелна стойност на INR за варфарин натрий. Двете схеми с еноксапарин натрий са еквивалентни на стандартното лечение с хепарин по отношение на намаляването на риска от рецидивираща венозна тромбоемболия (ДВТ и/или БЕ). Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | **Еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно SC n (%)** | **Еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно SC n (%)** | **Хепарин коригирано въз основа на aPTT i.v. терапия n (%)** |
|---|---|---|---|
| **Всички лекувани пациенти с ДВТ със или без БЕ** | 298 (100) | 312 (100) | 290 (100) |
| **Общо ВТЕ (%)** | 13 (4,4)* | 9 (2,9)* | 12 (4,1) |
| Само ДВТ (%) | 11 (3,7) | 7 (2,2) | 8 (2,8) |
| Проксимална ДВТ (%) | 9 (3,0) | 6 (1,9) | 7 (2,4) |
| БЕ (%) | 2 (0,7) | 2 (0,6) | 4 (1,4) |
| ВТЕ = венозно тромбоемболично събитие (ДВТ и/или БЕ)<br>*95% доверителни интервали за разликите в лечението за общите събития на ВТЕ са:<br>- еноксапарин натрий веднъж дневно спрямо хепарин (-3,0 до 3,5)<br>- еноксапарин натрий на 12 часа спрямо хепарин (-4,2 до 1,7). | | | |

Честотата на масивно кървене е съответно 1,7% в групата на еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно, 1,3% в групата на еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно и 2,1% в групата на хепарин.

*Продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак*

При клинични изпитвания с ограничен брой пациенти съобщаваните честоти на поява на рецидивиращ ВТЕ при пациенти, лекувани с еноксапарин, прилаган веднъж или два пъти дневно в продължение на 3 до 6 месеца, изглеждат сравними с тези с варфарин.

Ефективността в реални условия е оценена в кохорта от 4451 пациенти със симптоматична ВТЕ и активен рак от мултинационалния регистър RIETE на пациенти с ВТЕ и други тромботични състояния. 3526 пациенти са получавали подкожно еноксапарин до 6 месеца и 925 пациенти са получавали тинзапарин или далтепарин подкожно. Сред 3526 пациенти, получаващи лечение с еноксапарин, 891 пациенти са лекувани с 1,5 mg/kg веднъж дневно като начална терапия и е прилаганопродължително лечение до 6 месеца (само веднъж дневно), 1854 пациенти са получавали първоначалнасхема 1,0 mg/kg два пъти дневно и продължително лечение до 6 месеца (два пъти дневно самостоятелно) и 687 пациенти са получавали 1,0 mg/kg два пъти дневно като първоначално лечение, последвано от 1,5 mg/kg веднъж дневно (два пъти дневно-веднъж дневно) като продължително лечение до 6 месеца. Средната продължителност и медианата на продължителността на лечението до промяна на схемата са съответно 17 дни и 8 дни. Няма значителна разлика по отношение на честотата на рецидив на ВТЕ между двете групи на лечение (вж. таблицата), като еноксапарин отговаря на предварително определения критерий за неинфериорност 1,5 (HR, коригиран със съответните ковариати 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Няма статистически значима разлика между двете групи на лечение по отношение на относителния риск от масивен (фатален или нефатален) кръвоизлив и смърт поради всякакви причини (вж. таблицата).

**Таблица. Резултати за ефикасност и безопасност в проучването RIETECAT**

| **Резултат** | **Еноксапарин n=3526** | **Други НМХ n=925** | **Коригирани коефициенти на риск за еноксапарин/други НМХ [95% доверителен интервал]** |
|---|---|---|---|
| Рецидиви на ВТЕ | 70 (2,0%) | 23 (2,5%) | 0,817, [0,499-1,336] |
| Масивен кръвоизлив | 111 (3,1%) | 18 (1,9%) | 1,522, [0,899-2,577] |
| Немасивен кръвоизлив | 87 (2,5%) | 24 (2,6%) | 0,881, [0,550-1,410] |
| Обща смърт | 666 (18,9%) | 157 (17,0%) | 0,974, [0,813-1,165] |

По-долу е предоставен преглед на резултатите по схема на лечение, използвана в проучването RIETECAT сред пациентите, завършили 6-месечно лечение:

**Таблица. Резултати за период от 6-месеца при пациенти, завършили 6-месечно лечение, по различни схеми**

| **Резултат N (%) (95% CI)** | **Енокса парин, всички схеми** | **Еноксапарин, всички схеми** | | | | | **НМХ разрешен за употреба в ЕС** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Енокса парин веднъж дневно** | **Енокса парин два пъти дневно** | **Енокса парин два пъти дневно към веднъж** | **Енокса парин веднъж дневно към два пъти дневно** | **Енокса парин, повече от едно премин аване** | |

| | | | | **дневно** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N=1432 | N=444 | N=529 | N=406 | N=14 | N=39 | N=428 |
| Рецидиви на ВТЕ | 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%) |
| Масивен кръвоизлив (фатален или нефатален) | 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%) |
| Немасивни кръвоизливи с клинично значение | 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%) |
| Смърт поради всякакви причини | 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%) |
| Фатална БЕ или смърт, свързана с фатален кръвоизлив | 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%) |
| *Всички данни с 95% CI | | | | | | | |

*Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST сегмента*

В голямо многоцентрово проучване 3171 пациенти, включени в острата фаза на нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец са рандомизирани да получават в комбинация с ацетилсалицилова киселина (100 до 325 mg веднъж дневно) еноксапарин натрий s.c. 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа или нефракциониран хепарин i.v., коригиран въз основа на aPTT. Пациентите са лекувани в болница за минимум 2 дни и максимум 8 дни, до постигане на клинично стабилизиране, реваскуларизационни процедури или изписване от болница. Пациентите са проследявани в продължение на 30 дни. В сравнение с хепарин, еноксапарин натрий значително намалява комбинираната честота на стенокардия, миокарден инфаркт и смърт, с намаление от 19,8 на 16,6% (16,2% намаление на относителния риск) на 14-ия ден. Това намаляване на комбинираната честота се поддържа след 30 дни (от 23,3 на 19,8%; намаление на относителния риск с 15%).
Няма значими разлики в честотата на масивни кръвоизливи, въпреки по-голямата честота на кръвоизлив на мястото на подкожно инжектиране.

*Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента*

В голямо многоцентрово проучване 20 479 пациенти със STEMI, подходящи за фибринолитична терапия, са рандомизирани да получават еноксапарин натрий като единичен i.v. болус 3000 IU (30 mg) плюс подкожна инжекция 100 IU/kg (1 mg/kg), последвана от подкожна инжекция на 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа или нефракциониран хепарин интравенозно, коригиран въз основа на aPTT, в продължение на 48 часа. Всички пациенти са лекувани също и с ацетилсалицилова киселина за минимум 30 дни. Стратегията за дозиране на еноксапарин натрий е коригирана при няколко пациенти с тежко бъбречно увреждане и при хора в старческа възраст най-малко 75 години. Подкожните инжекции на еноксапарин натрий са прилагани до изписване от болница или за максимален период от осем дни (което настъпи първо).

4716 пациенти са били подложени на перкутанна коронарна интервенция (PCI) като са получавали антитромбозна терапия със заслепен изпитван лекарствен продукт. Ето защо при пациентите на еноксапарин натрий PCI трябва да се извърши на фона на прилагане на еноксапарин натрий (без смяна) по схемата, установена в предишните проучвания, т.е. без прилагане на допълнителна доза, ако последното подкожно приложение е извършено по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, и с интравенозен болус 30 IU/ kg (0,3 mg/kg) еноксапарин натрий, ако последното подкожно приложение е извършено повече от 8 часа преди раздуването на балона.
Еноксапарин натрий, в сравнение с нефракциониран хепарин, значително намалява честотата на първичната крайна точка, която е съставна от смърт по всякаква причина, или миокарден реинфаркт в първите 30 дни след рандомизацията [9,9 % в групата на еноксапарин натрий, спрямо 12,0 % в групата на нефракциониран хепарин], с намаление на относителния риск със 17% (p<0,001).
Ползите от лечението с еноксапарин натрирй, видими за редица резултати за ефикасност, настъпват на 48-ия час, когато е налице намаление с 35% на относителния риск от миокарден реинфаркт, в сравнение с лечението с нефракциониран хепарин (p<0,001).
Благоприятният ефект на еноксапарин натрий по отношение на първичната крайна точка се наблюдава във всички основни подгрупи, включително възраст, пол, локализация на инфаркта, анамнеза за диабет, анамнеза за предишен миокарден инфаркт, вид на приложения фибринолитик и време до лечение с изпитвания лекарствен продукт.
Наблюдава се значима полза от лечението с еноксапарин натрий, в сравнение с нефракциониран хепарин, при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция в рамките на 30 дни след рандомизацията (намаление на относителния риск с 23%), или които са лекувани консервативно (намаление на относителния риск с 15%, p=0,27 за взаимодействие).
Честотата на 30-дневната съставна крайна точка от смърт, миокарден реинфаркт или вътречерепен кръвоизлив (мярка за нетната клинична полза) е значимо по-ниска (p<0,0001) в групата на еноксапарин натрий (10,1%), в сравнение с групата на хепарин (12,2%), което представлява намаление на относителния риск със 17% в полза на лечението с еноксапарин натрий.
Честотата на масивно кървене на 30-ия ден е значително по-висока (p<0,0001) в групата на еноксапарин натрий (2,1%) спрямо групата на хепарин (1,4%). Наблюдавана е по-висока честота на стомашно-чревен кръвоизлив в групата на еноксапарин натрий (0,5%), в сравнение с групата на хепарин (0,1%), докато честотата на вътречерепен кръвоизлив е сходна в двете групи (0,8% с еноксапарин натрий спрямо 0,7% с хепарин).
Благоприятният ефект на еноксапарин натрий върху първичната крайна точка, наблюдаван по време на първите 30 дни се запазва за 12-месечния период на наблюдение.

*Чернодробно увреждане*

На базата на литературни данни, употребата на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) при пациенти с цироза (Child-Pugh клас B-C) изглежда е безопасна и ефективна за предотвратяване на тромбоза на порталната вена. Трябва да се отбележи, че литературните проучвания може да имат ограничения. Необходимо е повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане, тъй като тези пациенти имат повишен потенциал за кървене (вж. точка 4.4) и не са провеждани официални проучвания за установяване на дозата при пациенти с цироза (Child-Pugh клас A, B или C).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Общи характеристики

Фармакокинетичните показатели на еноксапарин натрий са изследвани предимно по отношение на времевата крива на плазмената анти-Xa активност, а също и на анти-IIa активността, при препоръчителните дозови интервали след еднократно и многократно подкожно приложение и след еднократно интравенозно приложение. Количественото определяне на анти-Xa и анти-IIa фармакокинетичното действие е извършено по валидирани амидолитични методи.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на еноксапарин натрий след подкожно инжектиране е приблизително100% въз основа на анти-Ха активността.

Могат да се използват различни дози, състави и схеми на прилагане.
Средната максимална плазмена анти-Ха активност се наблюдава 3 до 5 часа след подкожно инжектиране и достига приблизително 0,2, 0,4, 1,0 и 1,3 анти-Ха IU/ml след еднократно подкожно приложение на дози съответно 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg и 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg и 1,5 mg/kg).

Интравенозен болус 3000 IU (30 mg), последвано непосредствено от 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа осигурява начално максимално ниво на анти-Ха активност 1,16 IU/ml (n=16) и средна експозиция, съответстваща на 88% от нивата в стационарно състояние. Стационарно състояние се достига на втория ден от лечението.

След многократно s.c. приложение по схеми 4000 IU (40 mg) веднъж дневно и 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно при здрави доброволци, стационарно състояние се достига на 2-ия ден, със средно съотношение на експозицията около 15% по-високо от това след единична доза. След многократно s.c. приложение по схема 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно, стационарно състояние се достига от 3-ия до 4-ия ден, със средна експозиция около 65% по-висока от тази след единична доза и средни максимални и най-ниски нива на анти-Ха активност съответно 1,2 и 0,52 IU/ml.

Инжекционен обем и доза с концентрация в диапазона 100-200 mg/ml не повлияват фармакокинетичните параметри при здрави доброволци.
Фармакокинетиката на еноксапарин натрий изглежда линейна в рамките на препоръчителния дозов диапазон. Интра- и интериндивидуалната вариабилност при пациентите е ниска. Не се наблюдава кумулиране след многократно s.c. приложение.

Плазмената анти-IIa активност след s.c. приложение е около десет пъти по-ниска от анти-Ха активността. Средна максимална анти-IIa активност се наблюдава приблизително 3 до 4 часа след подкожно инжектиране и достига 0,13 IU/ml и 0,19 IU/ml след многократно прилагане съответно на 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно и 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно.

Разпределение

Обемът на разпределение на анти-Ха активността на еноксапарин натрий е около 4,3 литра и е близък до обема на кръвта.

Биотрансформация

Еноксапарин натрий се метаболизира предимно в черния дроб посредством десулфатиране и/или деполимеризация до по-нискомолекулни частици със силно намален биологичен потенциал.

Елиминиране

Еноксапарин натрий е препарат с нисък клирънс със среден анти -Ха плазмен клирънс от 0,74 l/h след интравенозна инфузия на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) за 6 часа.
Елиминирането изглежда протича в една фаза, с полуживот около 5 часа след единична s.c. доза до около 7 часа след многократно прилагане.
Бъбречният клирънс на активните фрагменти представлява около 10% от приложената доза и общата бъбречна екскреция на активните и неактивните фрагменти е 40% от дозата.

Специални популации

*Старческа възраст*
Въз основа на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ, кинетичният профил на еноксапарин натрий не се различава при лица в старческа възраст, в сравнение с по-млади индивиди в случаите, когато бъбречната функция е нормална. Тъй като обаче, се знае че бъбречната функция намалява с възрастта, пациентите в старческа възраст могат да имат намалено елиминиране на еноксапарин натрий (вж. точки 4.2 и 4.4).

*Чернодробно увреждане*
В едно проучване, проведено при пациенти с напреднала цироза, лекувани с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно, намаляването на максималната анти-Ха активност е свързано с увеличаване на тежестта на чернодробното увреждане (оценено чрез категориите по Child-Pugh). Това намаление се дължи главно на намаляване на нивото на ATIII като вторична проява на намалена синтеза на ATIII при пациенти с чернодробно увреждане.

*Бъбречно увреждане*
Наблюдава се линейна връзка между анти-Ха плазмения клирънс и креатининовия клирънс в стационарно състояние, което показва намален клирънс на еноксапарин натрий при пациенти с намалена бъбречна функция. Експозицията, свързана с анти-Ха активността, представена чрез AUC в стационарно състояние, е незначително повишена при леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) и умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) бъбречно увреждане след многократно подкожно приложение на дози от 4000 IU (40 mg) веднъж дневно. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min), AUC в стационарно състояние е значително повишена, средно с 65% след многократно s.c. прилагане на дози от 4000 IU (40 mg) веднъж дневно (вж. точки 4.2. и 4.4).

*Хемодиализа*
Фармакокинетиката на еноксапарин натрий изглежда сходна с тази при контролната популация след единична интравенозна доза от 25 IU, 50 IU или 100 IU/kg (0,25, 0,50 или 1,0 mg/kg), но AUC е два пъти по-голяма от тази при контролната популация.

*Тегло*
След многократно s.c. приложение на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно, средната AUC за анти-Ха активността е незначително по-голяма в стационарно състояние при здрави доброволци със затлъстяване (BMI 30-48 kg/m$^2$), в сравнение с контролна група индивиди без затлъстяване, докато нивото на максималната плазмена анти-Ха активност не се повишава. При затлъстели индивиди при подкожно приложение е налице по-нисък клирънс, коригиран според теглото.

Установено е, че когато се прилага некоригирана според теглото доза, след единична подкожна доза от 4,000 IU (40 mg), експозицията, свързана с анти-Ха активността, е с 52% по-висока при жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и с 27% по-висока при мъже с ниско телесно тегло (<57 kg) в сравнение с контролна група индивиди с нормално телесно тегло (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между еноксапарин натрий и тромболитици, когато се прилагат едновременно.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Освен антикоагулантните ефекти на еноксапарин натрий, няма данни за нежелани реакции при 15 mg/kg/ден в хода на 13-седмични проучвания за токсичност при s.c. приложение при плъхове и кучета и при 10 mg/kg/ден при 26-седмични проучвания за токсичност при s.c. и i.v. приложение при плъхове и маймуни.

Еноксапарин натрий не е показал мутагенност при *in vitro* тестове, включително теста на Ames, тест за мутации в миши лимфомни клетки и няма кластогенно действие въз основа на *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити, както и при *in vivo* тест за хромозомни аберации в костен мозък на плъхове.

Проучвания, проведени при бременни плъхове и зайци с еноксапарин натрий със s.c. дози до 30 mg/kg/ден два пъти дневно не показват данни за тератогенни ефекти или фетотоксичност. Доказано е, че еноксапарин натрий не повлиява фертилитета или репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при s.c. дози до 20 mg/kg/ден.

# 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

## 6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции

## 6.2 Несъвместимости

s..c. инжекция

Да не се смесва с други лекарствени продукти.

i.v. (болус) инжекция (само при остър миокарден инфаркт с ST-елевация)
Еноксапарин натрий може да се прилага безопасно с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 5% инжекционен разтвор (вж. точка 4.2).

## 6.3 Срок на годност

Предварително напълнена спринцовка

3 години

Разреден лекарствен продукт с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции

8 часа

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да не се замразява.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,4 ml разтвор в:

- спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител на иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, с жълто полипропиленово буталото. Спринцовките могат да бъдат допълнително оборудвани с предпазно устройство срещу убождане с иглата след инжектиране или ръчен предпазител на иглата; или
- спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител на иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, със бяло поликарбонатно бутало. Спринцовките могат да бъдат допълнително оборудвани с предпазно устройство UltraSafe Passive срещу убождане с иглата след инжектиране.

Опаковки по:
- 2, 5, 6, 10, 20, 30 или 50 предварително напълнени спринцовки
- 2 , 5, 6, 10, 20, 30, 50 или 90 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
- 2, 6, 10, 20 или 50 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
- 2 или 6 предварително напълнени спринцовки с пасивен предпазител UltraSafe

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

## УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА: ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

Как сами да си поставите инжекцията с Inhixa с предварително напълнена спринцовка без предпазител на иглата

Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***
- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния му вид.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната на лявата страна на корема си. Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция с Inhixa***

**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеално за случая е да седите в шезлонг, във фотьойл или в легло, подпрени с възглавници за повдигане.
**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема в зависимост от това, къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.

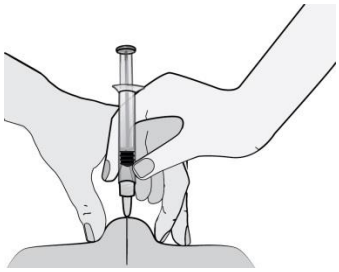
**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили капачето, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл от 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарственият продукт ще се инжектира в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън.

**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни, изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Как сами да си поставите инжекция Inhixa с предварително напълнена спринцовка и предпазител на иглата

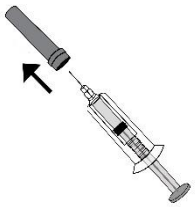
Вашата предварително напълнената спринцовка има прикрепен предпазител, за да предотврати нараняване от иглата.
Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***
- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния му вид.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***
**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеално за случая е да седите в шезлонг, във фотьойл или в легло, като се подпрете с възглавници за повдигане.
**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.
**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

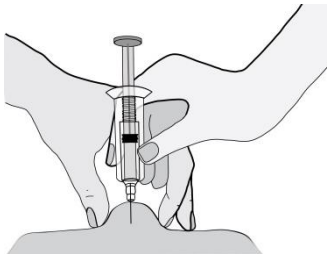


**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили предпазителя, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

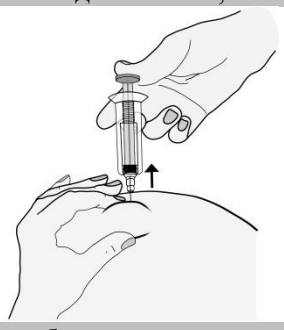
Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



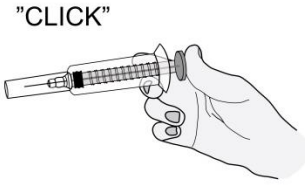
**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарственият продукт ще се инжектира в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън. Не отпускайте натиска върху буталото!



**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Натиснете силно буталото на спринцовката. Предпазното устройство за иглата, под формата на пластмасов цилиндър, автоматично ще покрие цялата игла.




**11)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни,изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Как сами да си поставите инжекция Inhixa с предварително напълнена спринцовка с пасивен предпазител UltraSafe

Вашата предварително напълнената спринцовка има прикрепен пасивен предпазител UltraSafe, за да Ви предпази от нараняване от иглата.
Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***
- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния му вид.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***
**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеални за случая са шезлонг, фотьойл или легло с възглавници за повдигане.
**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

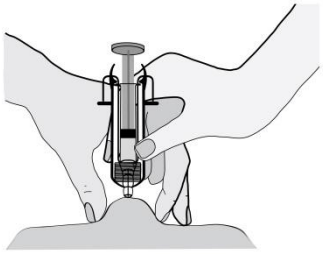
**4)** Извадете от кутията пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.
**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили капачето, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

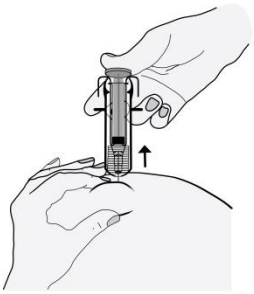
Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарственият продукт ще се инжектира в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън. Не отпускайте натиска върху буталото!



**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Освободете буталото и позволете на спринцовката да се придвижи нагоре, докато иглата
се обезопаси и заключи на място.

**11)** Пуснете използваната спринцовка в Ви контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни,изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Как сами да си поставите инжекция Inhixa с предварително напълнено спринцовка с ръчно задействащ се предпазител за иглата

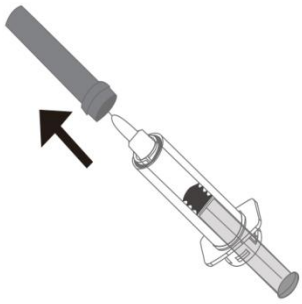
Вашата предварително напълнената спринцовка има прикрепен предпазител, за да Ви предпази от нараняване от иглата.
Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***
- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте това този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния му вид.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***
**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеални за случая са шезлонг, фотьойл или легло с възглавници за повдигане.
**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията блистера с предварително напълнената спринцовка. Извадете от блистера предварително напълнената спринцовка.
**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

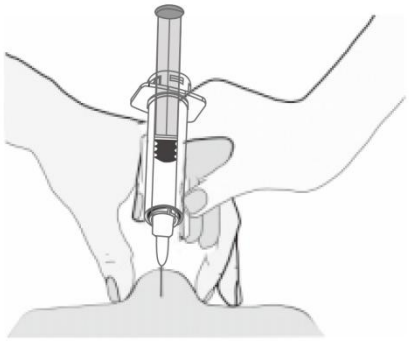


**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили капачето, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

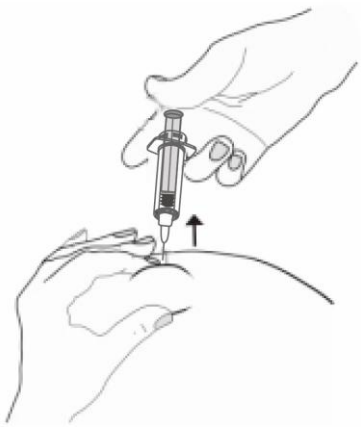
Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



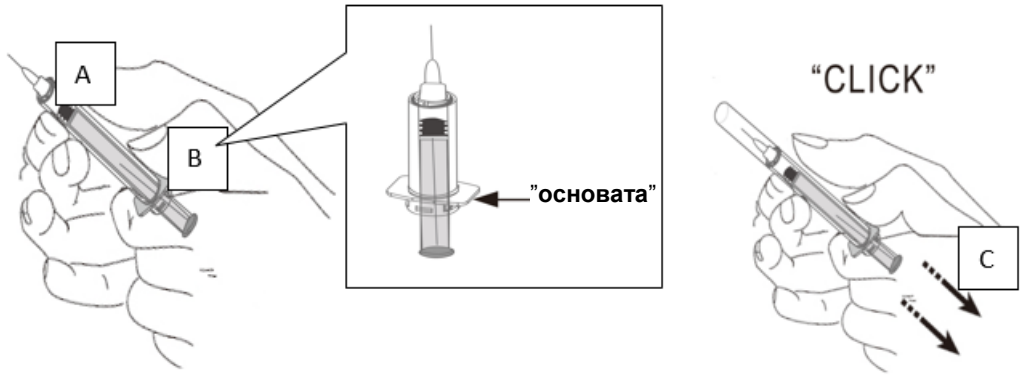
**8)** Натиснете буталото с пръста си. Така лекарственият продукт ще се инжектира в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън. Не отпускайте натиска върху буталото!



**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Дръжте здраво тубата на спринцовката с една ръка (A). С другата ръка задръжте основата, „крилата“ на спринцовката (B) и издърпайте основата, докато чуете щракащ звук (C). Сега използваната игла е напълно защитена




**11)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни, изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам
Нидерландия

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1132/003
EU/1/16/1132/004
EU/1/16/1132/013
EU/1/16/1132/014
EU/1/16/1132/024
EU/1/16/1132/025
EU/1/16/1132/035
EU/1/16/1132/036
EU/1/16/1132/043
EU/1/16/1132/044
EU/1/16/1132/052
EU/1/16/1132/055
EU/1/16/1132/056
EU/1/16/1132/066
EU/1/16/1132/067
EU/1/16/1132/068
EU/1/16/1132/086
EU/1/16/1132/091
EU/1/16/1132/096
EU/1/16/1132/097
EU/1/16/1132/098
EU/1/16/1132/116

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15/09/2016
Дата на последно подновяване: 26/08/2021

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhixa 6000 IU (60 mg)/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

10 000 IU/ml (100 mg/ml) инжекционен разтвор

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа еноксапарин натрий (enoxaparin sodium) 6 000 IU анти-Ха активност (еквивалентни на 60 mg) в 0,6 ml вода за инжекции.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Еноксапарин натрий е биологично вещество, получено чрез алкална деполимеризация на хепарин бензилов естер, получен от свинска чревна лигавица.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция).
Бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Inhixa е показан при възрастни за:
Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск, по-специално такива, които са подложени на ортопедична операция или обща хирургия, включително онкологична операция.
Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване (например остра сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, тежки инфекции, ревматични заболявания) и намалена подвижност, с повишен риск от венозна тромбоемболия
Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ), с изключение на БЕ, която изисква тромболитична терапия или хирургично лечение.
РазширеноПродължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТDVT) и белодробна емболия (РЕБЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак.
Предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.
Остър коронарен синдром:

- Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента, в комбинация с ацетилсалицилова киселина перорално (NSTEMI).
- Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI), включително пациенти, които трябва да бъдат лекувани медикаментозно или с последваща перкутанна коронарна интервенция (PCI).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск*

Индивидуалният тромбоемболичен риск при пациентите може да се изчисли с помощта на валидиран модел за стратификация на риска.
При пациенти с умерен риск от тромбоемболия, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 2000 IU (20 mg) веднъж дневно, приложени чрез подкожна (s.c.) инжекция. При операции с умерен риск, предоперативното започване на приложението (2 часа преди хирургичната интервенция) на 2000 IU (20 mg) еноксапарин натрий е с доказана ефикасност и безопасност.

При пациенти с умерен риск, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи за минимален период от 7-10 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвижване). Профилактиката трябва да продължи, докато пациентът вече не е със значително намалена подвижност.

При пациенти с висок риск от тромбоемболия, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно, приложени чрез s.c. инжекция, като за предпочитане се започне 12 часа преди операцията. Ако има нужда от започване на предоперативната профилактика с еноксапарин натрий по-рано от 12 часа (напр. високорискови пациенти в очакване на отложена ортопедична операция), последната инжекция трябва да се приложи не по-късно от 12 часа преди операцията и да се възобнови 12 часа след операцията.

- При пациенти, подложени на голяма ортопедична операция, се препоръчва удължаване на антитромбозната профилактика до 5 седмици.
- При пациенти с висок риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ), подложени на коремна или тазова операция поради карцином, се препоръчва удължаване на антитромбозната профилактика до 4 седмици.

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти*
Препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно чрез s.c. инжекция. Лечението с еноксапарин натрий се назначава за минимум 6 до 14 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвижване) на пациента. Не е установена полза от лечение за повече от 14 дни.

*Лечение на ДВТ със или без БЕ*
Еноксапарин натрий трябва да се приложи s.c. като инжекция от 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно или инжекция от 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно.
Схемата трябва да бъде избрана от лекаря на базата на индивидуална оценка, включително оценка на риска от тромбоемболия и риска от кървене. Схемата от 150 IU/kg (1,5 mg/kg), приложени веднъж дневно, трябва да се използва при пациенти без усложнения, с нисък риск от рецидив на ВТЕ. Схемата от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложени два пъти дневно, трябва да се използва при всички други пациенти, като тези със затлъстяване, със симптоматична БЕ, карцином, рецидивираща ВТЕ или проксимална венозна тромбоза (на илиачната вена).

Лечението с еноксапарин натрий обикновено се назначава за период средно 10 дни. Когато е подходящо, трябва да се започне перорална антикоагулантна терапия (вж. “Преминаване от еноксапарин натрий на перорални антикоагуланти“ в края на точка 4.2).

При продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак лекарите трябва внимателно да преценят индивидуалните рискове от тромбоемболия и кървене при пациента. Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg), прилагана два пъти дневно чрез подкожни инжекции в продължение на 5 до 10 дни, последвано от 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно подкожно инжектиране в продължение на до 6 месеца. Ползата от продължителната антикоагулантна терапия трябва да бъде оценена повторно след 6 месеца лечение.

*Предотвратяване на образуването на тромби по време на хемодиализа*
Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg) еноксапарин натрий.
При пациенти с висок риск от кървене, дозата трябва да се намали до 50 IU/kg (0,5 mg/kg) за двоен съдов достъп или 75 IU/kg (0,75 mg/kg) за единичен съдов достъп.

По време на хемодиализа еноксапарин натрий трябва да се инжектира в артериалната кръвна линия в началото на диализната сесия. Ефектът на тази доза обикновено е достатъчен за сесия

от 4 часа; ако обаче се открият фибринови пръстени, например след по-дълга от нормалното сесия, може да се приложи допълнителна доза от 50 IU до 100 IU/kg (0,5 до 1 mg/kg).

Липсват данни при пациенти, които използват еноксапарин натрий за профилактика или лечение и по време на хемодиализни сесии.

*Остър коронарен синдром: лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента*
Препоръчителната доза еноксапарин натрий за лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI е 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа чрез s.c. инжекция, приложена в комбинация с антитромбоцитна терапия. Лечението трябва да се приложи за най-малко 2 дни и да продължи до постигане на клинично стабилизиране. Обичайната продължителност на лечение е от 2 до 8 дни.

Ацетилсалицилова киселина се препоръчва при всички пациенти без противопоказания, при начална перорална натоварваща доза от 150–300 mg (при нелекувани с ацетилсалицилова киселина пациенти) и поддържаща доза от 75–325 mg/ден дългосрочно, независимо от стратегията на лечение.

За лечение на остър STEMI препоръчителната доза еноксапарин натрий е единична интравенозна (i.v.) болус инжекция от 3000 IU (30 mg) плюс доза от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена s.c., последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена s.c. на всеки 12 часа (максимално 10 000 IU (100 mg) за всяка от първите две s.c. дози). Едновременно трябва да се приложи подходяща антитромбоцитна терапия, например ацетилсалицилова киселина перорално (75 mg до 325 mg веднъж дневно), освен ако няма противопоказания. Препоръчителната продължителност на лечение е 8 дни, или до изписване от болницата, което се случи първо. Когато се прилага в комбинация с тромболитично средство (фибрин-специфично или не фибрин-специфично), еноксапарин натрий трябва да се приложи от 15 минути преди до 30 минути след началото на фибринолитичната терапия.

- За дозиране при пациенти на възраст ≥ 75 години вижте точка „Старческа възраст”.
- При пациенти, лекувани с PCI, ако последната s.c. доза еноксапарин натрий е приложена по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, не е необходима допълнителна доза. Ако последното s.c. приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона, трябва да се приложи интравенозен болус еноксапарин натрий 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Специални популации

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на еноксапарин натрий при педиатричната популация не са установени.

*Старческа възраст*

За всички показания, с изключение на STEMI, не е необходимо намаляване на дозата при пациенти в старческа възраст, освен ако бъбречната функция не е нарушена (вж. по-долу „бъбречно увреждане“ и точка 4.4).
За лечение на остър STEMI при пациенти в старческа възраст ≥75 години не трябва да се прилага начална интравенозна болус доза. Трябва да се започне със 75 IU/kg (0,75 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа (максимална доза 7500 IU (75 mg) само за всяка от първите две s.c. дози, последвано от 75 IU/kg (0,75 mg/kg) s.c. за останалите дози). За дозиране при пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция вижте по-долу „бъбречно увреждане“ и точка 4.4.

*Чернодробно увреждане*

Има ограничени данни при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 5.1 и 5.2) и е необходимо повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 4.4).

*Бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2)*
*Тежко бъбречно увреждане*
Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <15 ml/min) поради липса на данни при тази популация извън показанието предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.

Таблица за дозиране при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс [15-30] ml/min):

| Показание | Схема на прилагане |
|---|---|
| Профилактика на венозна тромбоемболична болест | 2000 IU (20 mg) s.c. веднъж дневно |
| Лечение на ДВТ и БЕ | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. веднъж дневно |
| Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно веднъж дневно |
| Лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. веднъж дневно |
| Лечение на остър STEMI (пациенти на възраст под 75 години) | 1 x 3000 IU (30 mg) i.v. болус плюс 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. и след това 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. на всеки 24 часа |
| Лечение на остър STEMI (пациенти на възраст над 75 години) | Без начална i.v. болус доза, 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. и след това 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. на всеки 24 часа |

Препоръчаните корекции на дозата не се отнасят за показанието при хемодиализа.

*Умерено и леко бъбречно увреждане*
Въпреки че не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане, препоръчва се да се извършва внимателно клинично проследяване.

Начин на приложение
Inhixa не трябва да се прилага интрамускулно.

Inhixa не е предназначен за интрамускулно приложение и не трябва да се използва по този начин.

При профилактика на венозна тромбоемболична болест след хирургична интервенция, лечение на ДВТ и БЕ, продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак, лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI, еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез s.c. инжекция.
При остър STEMI, лечението трябва да се започне с единична i.v. болус инжекция, незабавно последвана от s.c. инжекция.
За предотвратяване образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа, се прилага през артериалната линия на диализния кръг.

Предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба е готова за незабавна употреба.

Препоръчва се използване на туберкулинова спринцовка, или еквивалентна на нея, когато се използват ампули или многодозови флакони, за да се осигури точно изтегляне на подходящия обем от лекарствения продукт.

*Техника на подкожно инжектиране*

За предпочитане е инжектирането да се извършва при легнало положение на пациента. Еноксапарин натрий се прилага чрез дълбоко s.c. инжектиране.

При използване на предварително напълнените спринцовки не изгонвайте въздушното мехурче от спринцовката преди инжектиране, за да избегнете загуба на част от лекарствения продукт. Когато количеството от лекарствения продукт, което трябва да се инжектира, трябва да се коригира въз основа на телесното тегло на пациента, използвайте градуираните предварително напълнени спринцовки за да достигнете необходимия обем чрез изхвърляне на излишъка преди инжектиране. Моля, имайте предвид, че в някои случаи не е възможно да се постигне точната доза поради деленията на спринцовката и в такъв случай обемът се закръгля до най-близкото деление.

Приложението трябва да се извършва при редуване на лявата и дясната антеролатерална или постеролатерална част на коремната стена.

Иглата трябва да се въвежда в цялата си дължина вертикално в кожна гънка, внимателно прихванатата между палеца и показалеца. Кожната гънка не трябва да се освобождава до завършване на инжектирането. След приложение мястото на инжектиране не трябва да не се разтрива..

Забележка за предварително напълнените спринцовки с автоматична обезопасяваща система: Обезопасяващата система се задейства в края на инжектирането (вж. указанията в точка 6.6).

В случай на самостоятелно приложение, пациентите трябва да бъдат съветвани да спазват указанията, дадени в листовката, включена в опаковката на този лекарствен продукт.

*Интравенозна (болус) инжекция (само за показанието остър STEMI)*

При остър STEMI лечението трябва да започне с единична i.v. болус инжекция, незабавно последвана от s.c. инжекция.
За i.v. инжекция може да се използва многодозов флакон или предварително напълнена спринцовка.
Еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез интравенозна система. Не трябва да се смесва или прилага едновременно с други лекарствени продукти. За да се избегне възможно смесване на еноксапарин натрий с други лекарствени продукти, избраният i.v. достъп трябва да се промива с достатъчно количество разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% разтвор на глюкоза във вода за инжекции преди и след i.v. болус приложение на еноксапарин натрий за промиване на порта от лекарствения продукт. Еноксапарин натрий може да се прилага безопасно с обикновен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции.

*Начален болус 3000 IU (30 mg)*
За началния болус 3000 IU (30 mg) с използване на градуирана предварително напълнена спринцовка еноксапарин натрий, излишният обем трябва да се отстрани, за да останат само 3000 IU (30 mg) в спринцовката. Дозата от 3000 IU (30 mg) може да се инжектира директно в i.v. система.

*Допълнителен болус за PCI, когато последното s.c. приложение е повече от 8 часа* преди раздуването на балона.

При пациенти, лекувани с перкутанна коронарна интервенция (PCI), трябва да се приложи допълнителен i.v. болус 30 IU/kg (0,3 mg/kg), ако последното s.c. приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона.

За да се осигури точност на малкия обем, който трябва да се инжектира, препоръчително е лекарственият продукт да се разреди до 300 IU/ml (3 mg/ml).
За да се получи разтвор 300 IU/ml (3 mg/ml) с помощта на 6000 IU (60 mg) предварително напълнена спринцовка еноксапарин натрий, препоръчително е да се използва 50 ml инфузионен сак (т.е. или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции), както следва:
Изтеглете 30 ml от инфузионния сак със спринцовка и изхвърлете течността. Инжектирайте цялото съдържание на 6000 IU (60 mg) еноксапарин натрий в предварително напълнената спринцовка в 20-те ml, останали в сака. Внимателно смесете съдържанието на сака. Изтеглете необходимия обем разреден разтвор със спринцовка за приложение в i.v. система.

След като разреждането приключи, обемът за инжектиране може да се изчисли по следната формула [обем разреден разтвор (ml) = тегло на пациента (kg) x 0,1] или с помощта на таблицата по-долу. Препоръчва се разреждането да се извърши непосредствено преди употреба.

Обем, който да се инжектира през i.v. система след приключване на разреждането при количество на активното вещество 300 IU (3 mg)/ml.

| Тегло | Необходима доза 30 IU/kg (0,3 mg/kg) | | Обем, който да се инжектира след разреждане до крайно количество на активното вещество 300 IU (3 mg)/ml |
|---|---|---|---|
| [kg] | IU | [mg] | [ml] |
| 45 | 1350 | 13,5 | 4,5 |
| 50 | 1500 | 15 | 5 |
| 55 | 1650 | 16,5 | 5,5 |
| 60 | 1800 | 18 | 6 |
| 65 | 1950 | 19,5 | 6,5 |
| 70 | 2100 | 21 | 7 |
| 75 | 2250 | 22,5 | 7,5 |
| 80 | 2400 | 24 | 8 |
| 85 | 2550 | 25,5 | 8,5 |
| 90 | 2700 | 27 | 9 |
| 95 | 2850 | 28,5 | 9,5 |
| 100 | 3000 | 30 | 10 |
| 105 | 3150 | 31,5 | 10,5 |
| 110 | 3300 | 33 | 11 |
| 115 | 3450 | 34,5 | 11,5 |
| 120 | 3600 | 36 | 12 |
| 125 | 3750 | 37,5 | 12,5 |
| 130 | 3900 | 39 | 13 |
| 135 | 4050 | 40,5 | 13,5 |
| 140 | 4200 | 42 | 14 |
| 145 | 4350 | 43,5 | 14,5 |
| 150 | 4500 | 45 | 15 |

*Инжектиране в артериална линия*

За предотвратяване образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа се прилага през артериалната линия на диализния кръг.

*Преминаване от еноксапарин натрий на перорални антикоагуланти*

*Преминаване от еноксапарин натрий на витамин К антагонисти (VKA)*
Клиничното проследяване и лабораторните изследвания [протромбиново време, изразено като Международно нормализирано съотношение (INR)] трябва да бъдат засилени, за да се проследява ефекта от VKA.
Тъй като има интервал преди VKA да достигне своя максимален ефект, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи при постоянна доза толкова дълго, колкото е необходимо, за да се поддържа INR в рамките на желания терапевтичен диапазон за показанието при два последователни теста.
При пациенти, които в момента получават VKA, VKA трябва да се прекрати и първата доза еноксапарин натрий трябва да се приложи, когато INR падне под терапевтичния диапазон.

*Преминаване от еноксапарин натрий на директни перорални антикоагуланти (DOAC)*
При пациенти, които в момента получават еноксапарин натрий, еноксапарин натрий трябва да се прекрати и да се започне DOAC 0 до 2 часа преди времето за следващото планирано приложение на еноксапарин натрий, съгласно КХП на DOAC.
При пациенти, които в момента получават DOAC, първата доза еноксапарин натрий трябва да се приложи в момента, когато трябва да се приеме следващата доза DOAC.

*Приложение при спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция*

Ако лекарят реши да приложи антикоагулация в условията на епидурална или спинална анестезия/аналгезия или лумбална пункция, се препоръчва внимателно неврологично проследяване поради риска от невроаксиални хематоми (вж. точка 4.4).

- *При дози, използвани за профилактика*
  Трябва да се спазва интервал без пунктиране с продължителност най-малко 12 часа между последната инжекция еноксапарин натрий при профилактични дози и поставянето на игла или катетър.
  При продължителни техники трябва да се спазва подобно интервал, или да се изчака най-малко 12 часа преди свалянето на катетъра.
  При пациенти с креатининов клирънс [15-30] ml/min, трябва да се обмисли удвояване на времето за пункция/поставяне на катетъра или свалянето му до най-малко 24 часа.
  2-часовото предоперативно започване на еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) не е съвместимо с невроаксиална анестезия.
- *При дози, използвани за лечение*
  Трябва да се спазва интервал без пунктиране с продължителност най-малко 24 часа между последната инжекция еноксапарин натрий при терапевтични дози и поставянето на игла или катетър (вж. също точка 4.3).
  При продължителни техники трябва да се спазва подобно отлагане от 24 часа преди свалянето на катетъра.
  При пациенти с креатининов клирънс [15-30] ml/min, трябва да се обмисли удвояване на времето за пункция/поставяне на катетъра, или сваляне до най-малко 48 часа.
  Пациентите, които получават дози два пъти дневно (напр. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) два пъти дневно, или 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно) трябва да пропуснат втората доза еноксапарин натрий, за да се има достатъчен интервал преди поставяне или сваляне на катетъра.

В тези времеви точки има все още откриваеми нива на анти-Ха активност и тези интервали не са гаранция, че ще се избегне образуването на невроаксиален хематом.
Също така трябва да се има предвид да не се използва еноксапарин натрий най-малко 4 часа след спинална/епидурална пункция или след свалянето на катетъра. Отлагането трябва да се базира на оценка на съотношението полза/риск, като се вземе предвид както рискът от

тромбоза, така и рискът от кървене в условията на процедурата и рисковите фактори при пациента.

## 4.3 Противопоказания

Еноксапарин натрий е противопоказан при пациенти със:

- Свръхчувствителност към еноксапарин натрий, хепарин или производните му, включително други нискомолекулни хепарини (LMWH), или към някоя от останалите съставки, изброени в точка 6.1;
- Аназнеза за имуномедиирана, хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) през последните 100 дни или наличие на антитела в циркулацията (вж. също точка 4.4);
- Клинично значимо активно кървене и състояния, свързани с висок риск от кръвоизлив, включително скорошен хеморагичен инсулт, стомашно-чревна язва, наличие на злокачествено новообразуване с висок риск от кървене, скорошна мозъчна, спинална или офталмологична операция, доказани или предполагаеми варици на хранопровода, артериовенозни малформации, съдови аневризми или сериозни интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии;
- Спинална или епидурална анестезия или локорегионална анестезия, когато еноксапарин натрий е използван за лечение в последните 24 часа (вж. точка 4.4).

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Нискомолекулните хепарини (НМХ) са биологични лекарствени продукти. За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи

Еноксапарин натрий не може да се използва взаимнозаменяемо (единица за единица) с други нискомолекулни хепарини (LMWHs). Тези лекарствени продукти се различават по процес на производство, молекулно тегло, специфична анти-Xa и анти-IIa активност, единици, дозировка и клинична ефикасност и безопасност. Това води до разлики във фармакокинетиката и съответната биологична активност (напр. антитромбинова активност и тромбоцитни взаимодействия). Ето защо е необходимо специално внимание и спазване на указанията за употреба, специфични за всеки отделен лекарствен продукт.

Анамнеза за хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) (>100 дни)

Употребата на еноксапарин натрий при пациенти с анамнеза за имуномедиирана HIT през последните 100 дни или при наличие на антитела в циркулацията е противопоказана (вж. точка 4.3). Антителата в циркулацията може да персистират няколко години.
Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза (>100 дни) за хепарин-индуцирана тромбоцитопения без антитела в циркулацията Решението да се използва еноксапарин натрий в такъв случай трябва да се вземе само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след като са обсъдени алтернативни лечения, различни от хепарин (напр. данапароид натрий или лепирудин).

Проследяване броя на тромбоцитите

При пациенти с рак с брой тромбоцити под 80 G/l може да се помисли за антикоагулантно лечение само като се разгледа всеки случай поотделно и се препоръчва внимателно наблюдение.

Риск от антитяло-медиирана хепарин-индуцирана тромбоцитопения е налице и при нискомолекулните хепарини (LMWHs). Ако възникне тромбоцитопения, тя обикновено се явява между 5-ия и 21-ия ден след началото на лечението с еноксапарин натрий.

Рискът от HIT е по-голям при постоперативни пациенти, най-вече след сърдечна операция, и при пациенти с рак.
Поради това се препоръчва да се изследва броят на тромбоцитите преди започването на терапията с еноксапарин натрий и след това редовно в хода на лечението.
Ако има клинични симптоми, насочващи към HIT (нов епизод на артериална и/или венозна тромбоемболия, болезнени кожни лезии на мястото на инжектиране, алергични или анафилактични реакции по време на лечението), броят на тромбоцитите трябва да се измери.
Пациентите трябва да са наясно, че може да се появят такива симптоми и ако това се случи, те трябва да информират своя лекар.
На практика, ако се наблюдава потвърдено значимо понижение на броя на тромбоцитите (30 до 50% от първоначалната стойност), лечението с еноксапарин натрий трябва незабавно да се прекрати и пациентите да преминат на друго алтернативно антикоагулантно лечение, различно от хепарин.

Кръвоизливи

Както и при другите антикоагуланти, може да възникне кървене на различни места. Ако настъпи кървене, трябва да се установи източникът на кръвоизлива и да се започне подходящо лечение.
Еноксапарин натрий, както и всякакъв друг вид антикоагулантна терапия трябва да се използва с повишено внимание при състояния с повишена вероятност от кървене, като например:

- нарушена хемостаза,
- анамнеза за пептична язва,
- скорошен исхемичен инсулт,
- тежка артериална хипертония,
- скорошна диабетна ретинопатия,
- неврохирургична или офталмологична операция,
- съпътстваща употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точка 4.5.).

Лабораторни изследвания

При дози, прилагани за профилактика на венозна тромбоемболия, еноксапарин натрий не повлиява значимо времето на кървене и общите кръвни коагулационни показатели, нито повлиява тромбоцитната агрегация или свързването на фибриногена с тромбоцитите.
При по-високи дози е възможно да се получи удължаване на aPTT (активирано парциално тромбопластиново време) и ACT (активирано време на съсирване). Удължаването на aPTT и ACT не е линейно свързано с увеличена антитромбозна активност на еноксапарин натрий и поради това тези показатели са неподходящи и ненадеждни за проследяване на активността на еноксапарин натрий.

Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция

Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция не трябва да се извършват в рамките на 24 часа от приложението на еноксапарин натрий в терапевтични дози (вж. също точка 4.3).
Съобщени са случаи на невроаксиални хематоми при едновременна употреба на еноксапарин натрий и спинална/епидурална анестезия или спинална пункция, които са довели до продължителна или трайна парализа.
Тези усложнения са редки при схеми на прилагане на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно или по-малко. Рискът от тези събития е по-висок при използването на постоянни епидурални катетри в следоперативния период, при едновременно приложение на други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), при травматично или многократно пунктиране на спиналното/епидуралното пространство или при пациенти с предишна операция на гръбначния стълб или деформация на гръбначния стълб.

За намаляване на потенциалния риск от кървене, свързано с епидурална или спинална анестезия/аналгезия и едновременно приложение на еноксапарин натрий, трябва да се вземе предвид фармакокинетичния профил на лекарствения продукт (вж. точка 5.2). Поставянето и отстраняването на епидурален катетър или лумбална пункция е най-добре да се извършва, когато антикоагулантният ефект на еноксапарин е нисък; все пак, точното време за достигане на достатъчно нисък антикоагулантен ефект при всеки пациент не е известно. При пациенти с креатининов клирънс [15-30 ml/min], са необходими допълнителни съображения, тъй като елиминирането на еноксапарин натрий е по-продължително (вж. точка 4.2).

Ако лекарят реши да приложи антикоагулантна терапия в случай на епидурална/спинална анестезия или лумбална пункция, трябва да се извършва често проследяване, с цел да се открият каквито и да било признаци и симптоми на неврологично увреждане, като болка в гърба, сензорни и моторни дефицити (изтръпване или слабост в долните крайници), дисфункция на червата или пикочния мехур. Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да уведомят своя лекар, ако усетят който и да било от гореспоменатите признаци и симптоми. Ако се подозират признаци или симптоми на спинален хематом, трябва спешно да се започне диагностициране и лечение, включително декомпресия на гръбначния мозък, въпреки че такова лечение може да не предотврати неврологичните последици

Кожна некроза/кожен васкулит

Има съобщения за кожна некроза и кожен васкулит при употреба на LMWHs, при които е необходимо незабавно прекъсване на лечението.

Процедури за перкутанна коронарна реваскуларизация

За намаляване до минимум на риска от кървене след съдова манипулация в хода на лечението на нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента (NSTEMI) и остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI), строго се придържайте към препоръчителните интервали между инжектирането на дозите еноксапарин натрий. Важно е да се постигне хемостаза в мястото на пункция след PCI. В случай че се използва устройство за затваряне на съдовия достъп, дезилето може да се отстрани незабавно. Ако се използва метод за мануална компресия, дезилето трябва да се отстрани 6 часа след последната интравенозна/подкожна инжекция еноксапарин натрий. Ако е необходимо лечението с еноксапарин натрий да се продължи, следващата доза трябва да се назначи не по-рано от 6 до 8 часа след отстраняването на дезилето. Мястото на пункция трябва да се наблюдава за признаци на кървене или образуване на хематоми.

Остър инфекциозен ендокардит

Употреба на хепарин обикновено не се препоръчва при пациенти с остър инфекциозен ендокардит поради риска от мозъчен кръвоизлив. Ако такава употреба се счита за абсолютно необходима, решението трябва да се вземе само след внимателна оценка на индивидуалното съотношение полза/риск.

Механични сърдечни клапни протези

Приложението на еноксапарин натрий не е достатъчно проучено за нуждите на тромбопрофилактиката при пациенти с механични протези на сърдечните клапи. Съобщава се за изолирани случаи на тромбоза на протезирана сърдечна клапа при пациенти с механични протези на сърдечните клапи, получаващи еноксапарин натрий за тромбопрофилактика. Смущаващи фактори, включващи подлежащо заболяване и недостатъчни клинични данни, ограничават възможността за оценка на тези случаи. Някои от тези случаи са бременни жени, при които тромбозата е довела до смърт на майката и плода.

*Бременни жени с механични протези на сърдечните клапи*

Приложението на еноксапарин натрий за тромбопрофилактика при бременни жени с механични протези на сърдечните клапи не е достатъчно проучено. При клинично проучване при бременни жени с механични сърдечни клапи, получаващи еноксапарин натрий (100 IU/kg два пъти дневно (1 mg/kg два пъти дневно)) с цел понижаване на риска от тромбоемболизя, при 2 от 8 жени са се образували тромби, довели до блокиране на клапата, което е довело до смърт на майката и плода. Има отделни постмаркетингови съобщения за клапна тромбоза при бременни жени с механични сърдечни клапи по време на прилагането на еноксапарин натрий за тромбопрофилактика. При бременните жени със сърдечни клапи, протезирани с механична протеза, може да има повишен риск от тромбоемболия.

Старческа възраст

Не се наблюдава тенденция към увеличаване на кървенето при хора в старческа възраст в профилактичния дозов диапазон. Пациентите в старческа възраст (особено пациенти на 80 и повече години) може да са изложени на повишен риск от усложнения, свързани с кървене, в терапевтичния дозов диапазон. Препоръчва се внимателно клинично проследяване и намаляване на дозата при пациенти на възраст над 75 години, лекувани за остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане е налице увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий, което повишава риска от кървене. При тези пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване като може да се обмисли и биологично проследяване чрез измерване на анти-Ха активността (вж. точки 4.2 и 5.2).
Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 15 ml/min) поради липса на данни при пази популация, извън показанието предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.
При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-30 ml/min), тъй като експозицията на еноксапарин натрий е значително повишена, се препоръчва корекция на дозата в терапевтичния и профилактичния дозов диапазон (вж. точка 4.2).
Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при чернодробно увреждане поради повишен потенциал за кървене. Коригирането на дозата на базата на проследяване на нивата на анти-Ха активността не е надеждно при пациенти с чернодробна цироза и не се препоръчва (вж. точка 5.2)

Ниско телесно тегло

При жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и мъже с ниско телесно тегло (<57 kg), е наблюдавано увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий при профилактични дози (некоригирани според теглото), което може да доведе до по-висок риск от кървене. Поради това, при такива пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване (вж. точка 5.2).

Пациенти със затлъстяване

Пациентите със затлъстяване са с повишен риск от тромбоемболия. Безопасността и ефикасността на профилактичните дози при пациенти със затлъстяване (BMI >30 kg/m$^2$) не са напълно определени и няма консенсус относно коригирането на дозата. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на тромбоемболия.

Хиперкалиемия

Хепарините могат да потиснат надбъбречната сексреция на алдостерон, което води до хиперкалиемия (вж. точка 4.8), особено при пациенти със захарен диабет, хронична бъбречна недостатъчност, предшестваща метаболитна ацидоза, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че повишават калия (вж. точка 4.5). Плазмените нива на калий трябва да се следят редовно, особено при пациенти, изложени на риск.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Остра генерализирана екзантематозна пустулоза

Във връзка с лечението с еноксапарин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) с неизвестна честота. Когато се предписва лекарството пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и трябва да бъдат наблюдавани внимателно за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи за тези реакции, прилагането на еноксапарин трябва да бъде спряно незабавно и трябва да се помисли за алтернативно лечение (при необходимост).

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо приложение не се препоръчва

Лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точка 4.4)

Препоръчително е, ако няма стриктни показания, лекарствените продукти, повлияващи хемостазата, да се прекратят преди започване на лечение с еноксапарин натрий. Ако комбинацията е показана, еноксапарин натрий трябва да се използва при внимателно клинично и лабораторно проследяване, ако е подходящо. Тук се включват лекарствени продукти като:

- салицилати за системно приложение, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и НСПВС, включително кеторолак,
- други тромболитици (напр. алтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа) и антикоагуланти (вж. точка 4.2).

Едновременна употреба с повишено внимание

Следните лекарствени продукти могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при повишено внимание:

- *Други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата, като например*:
  - инхибитори на тромбоцитната агрегация, включително ацетилсалицилова киселина, приложена с антиагрегантна доза (кардиопротекция), клопидогрел, тиклопидин и гликопротеин IIb/IIIa антагонисти, показани при остър коронарен синдром, поради риск от кървене.
  - декстран 40,
  - системни глюкокортикоиди.

- *Лекарствени продукти, повишаващи нивата на калий:*

Лекарствени продукти, които повишават серумните нива на калий, могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при внимателно клинично и лабораторно наблюдение (вж. точки 4.4 и 4.8).

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

При хора няма данни, че еноксапарин натрий преминава плацентарната бариера по време на втория и третия триместър от бременността. Няма информация за първия триместър. Проучванията при животни не показват данни за фетотоксичност или тератогенност (вж. точка 5.3). Данните при животни показват, че преминаването на еноксапарин натрий през плацентата е минимално.
Еноксапарин натрий трябва да се прилага по време на бременност, само ако е клинично необходимо.
Бременните жени, които получават еноксапарин натрий, трябва да се проследяват внимателно за признаци на кървене или прекомерна антикоагулация и трябва да бъдат предупредени относно риска от кървене. Като цяло наличните данни показват, че няма доказателства за повишен риск от кръвоизлив, тромбоцитопения или остеопороза в сравнение с риска, наблюдаван при жени, които не са бременни, освен този, който се наблюдава при бременни жени с изкуствени сърдечни клапи (вж. точка 4.4).

Ако се планира епидурална анестезия, се препоръчва лечението с еноксапарин натрий да се преустанови преди това (вж. точка 4.4).

Кърмене

Не е известно дали непроменените еноксапарин се екскретира в кърмата при хора. При плъхове в период на лактация, преминаването на еноксапарин или неговите метаболити в млякото е много ниско. Пероралната абсорбция на еноксапарин натрий е малко вероятна. Inhixa може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Няма клинични данни за еноксапарин натрий по отношение на фертилитета. Проучванията при животни не показват ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Еноксапарин натрий не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Еноксапарин натрий е оценен при повече от 15 000 пациенти, които са приемали еноксапарин натрий в клинични изпитвания. В това число са включени 1776 за профилактика на ДВТ, след ортопедична или коремна операция при пациенти с риск от тромбоемболични усложнения; 1169 за профилактика на ДВТ при консервативно лекувани пациенти с остри заболявания и силно затруднена подвижност; 559 при лечение на дълбока венозна тромбоза със или без белодробна емболия; 1578 при лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец и 10 176 при лечение на остър STEMI.

Схемата на прилагане на еноксапарин натрий по време на тези клинични изпитвания варира в зависимост от показанията. Дозата на еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) s.c. веднъж дневно за профилактика на ДВТ след хирургична операция или при консервативно лекувани пациенти с остри заболявания и силно затруднено движение. При лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) със или без белодробна емболия (БЕ) пациентите, приемащи еноксапарин натрий, са получавали дози от 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа или 150 IU/kg (1,5 mg/kg) s.c. веднъж дневно. В клиничните изпитвания за лечение на нестабилна

стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец са прилагани дози 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа, а в клиничното изпитване за лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента схемата на прилагане на еноксапарин натрий е 3000 IU (30 mg) i.v. болус, последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа.

Кръвоизливи, тромбоцитопения и тромбоцитоза са най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните изпитвания (вж. точка 4.4 и „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу).

Профилът на безопасност на еноксапарин за продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак е подобен на неговия профил на безопасност при лечение на ДВТ и БЕ.

Във връзка с лечението с еноксапарин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Други нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания и съобщавани по време на постмаркетинговия опит (*показва реакциите от постмаркетинговия опит), са подробно изброени по-долу.
Честотата е определена както следва: много чести (≥ 1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до 1/1 000); много редки (<1/10 000) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системо-органен клас, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

*Нарушения на кръвта и лимфната система*
Чести: кръвоизливи, хеморагична анемия*, тромбоцитопения, тромбоцитоза.
Редки: еозинофилия*
Редки: случаи на имуноалергична тромбоцитопения с тромбоза; при някои от тях тромбозата е усложнена с инфаркт на органи или исхемия на крайник (вж. точка 4.4).

*Нарушения на имунната система*
Чести: алергична реакция
Редки: анафилактични/анафилактоидни реакции, включително шок *

*Нарушения на нервната система*
Чести: главоболие*

*Съдови нарушения*
Редки: спинален хематом* (или невроаксиален хематом). Тези реакции са довели до различна степен на неврологично увреждане, включително продължителна или трайна парализа (вж. точка 4.4)

*Хепатобилиарни нарушения*
Много чести: повишение на чернодробните ензими (главно трансаминази > 3 три пъти горната граница на нормата)
Нечести: хепатоцелуларно чернодробно увреждане*,
Редки: холестатично чернодробно увреждане*

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*
Чести: уртикария, пруритус, еритема
Нечести: булозен дерматит
Редки: алопеция*

Редки: кожен васкулит*, кожна некроза*, обичайно възникващи на мястото на инжектиране (тези явления обикновено се предшестват от пурпура или инфилтрирани и болезнени еритематозни плаки).
Възли на мястото на инжектиране* (възпалителни възли, които не са кистозни образувания, изпълнени с еноксапарин). Те се разнасят след няколко дни и не трябва да са причина за прекратяване на лечението.
С неизвестна честота: Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*
Редки: остеопороза* след продължителна терапия (повече от 3 месеца)

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*
Чести: хематом на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, други реакции на мястото на инжектиране (напр. оток, кръвоизлив, свръхчувствителност, възпаление, уплътнение, болка или реакция)
Нечести: локално дразнене; кожна некроза на мястото на инжектиране

*Изследвания*
Редки: хиперкалиемия*(вж. точки 4.4 и 4.5).

Описание на избрани нежелани реакции

*Кръвоизливи*
Те включват масивни кръвоизливи, съобщени при 4,2 % от пациентите (хирургични пациенти). Някои от тези случаи са били летални. При хирургични пациенти хеморагичните усложнения се считат за сериозни, ако (1) кръвоизливът причинява значимо клинично събитие или (2) е придружен от намаляване на хемоглобина ≥ 2 g/dl или трансфузия на 2 или повече единици кръвни продукти. Ретроперитонеалните и вътречерепните кръвоизливи винаги се считат за сериозни.
Както и при другите антикоагуланти, кръвоизлив може да настъпи при наличие на съществуващи рискови фактори като: органични лезии със склонност към кървене, инвазивни процедури или едновременна употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точки 4.4 и 4.5).

| Системо-органен клас | Профилактика при хирургични пациенти | Профилактика при консервативно лекувани пациенти | Лечение при пациенти с ДВТ със или без БЕ | Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | Лечение при пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец | Лечение при пациенти с остър миокарден инфаркт със ST елевация |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* | *Много чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Редки:* **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а] | *Много чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Нечести:* **Вътречерепен кръвоизлив** **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести* [б]*:* **Кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Редки:* **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Нечести:* **Вътречерепен кръвоизлив** **Ретроперитонеален кръвоизлив** |

[а:] като хематом, екхимоза, различна от тази на инжекционното място, раневи хематом, хематурия, епистаксис и стомашно-чревен кръвоизлив.
[б]: честота въз основа на ретроспективно проучване на регистър, включващ 3526 пациенти (вж. точка 5.1)

*Тромбоцитопения и тромбоцитоза (вж. точка 4.4, Проследяване броя на тромбоцитите)*

| Системо-органен клас | Профилактика при хирургични пациенти | Профилактика при консервативно лекувани пациенти | Лечение при пациенти с ДВТ с или без БЕ | Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | Лечение на пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец | Лечение при пациенти с остър миокарден инфаркт с ST елевация |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* | *Много чести:* **Тромбоцитоза**[б]<br><br>*Чести:* **Тромбоцитопения** | *Нечести:* **Тромбоцитопения** | *Много чести:* **Тромбоцитоза**[б]<br><br>*Чести:* **Тромбоцитопения** | *С неизвестна честота:* **Тромбоцитопения** | *Нечести:* **Тромбоцитопения** | *Чести:* **Тромбоцитоза**[б]**Тромбоцитопения**<br>*Много редки:* **Имуноалергична тромбоцитопения** |

[б:] Повишени тромбоцити >400 G/L

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на еноксапарин натрий при деца не са установени (вж. точка 4.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

### 4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

Случайното предозиране с еноксапарин натрий след интравенозно, екстракорпорално или подкожно приложение може да доведе до хеморагични усложнения. След перорален прием дори на високи дози, няма вероятност еноксапарин натрий да бъде абсорбиран.

Лечение

Антикоагулантните ефекти до голяма степен могат да бъдат неутрализирани чрез бавно интравенозно инжектиране на протамин. Дозата на протамин зависи от дозата на инжектирания еноксапарин натрий, 1 mg протамин неутрализира антикоагулантния ефект на 100 IU (1 mg) еноксапарин натрий, ако еноксапарин натрий е бил приложен през предходните 8 часа. Инфузия от 0,5 mg протамин за всеки 100 IU (1 mg) еноксапарин натрий може да се приложи, ако еноксапарин натрий е бил приложен повече от 8 часа преди прилагането на протамин, или ако се прецени, че е необходимо да се направи втора доза протамин. 12 часа след инжектирането на еноксапарин натрий може да не се наложи прилагането на протамин. Дори и при високи дози протамин обаче анти-Xa активността на еноксапарин натрий никога не се неутрализира напълно (най-много около 60%) (вж. информацията за предписване на протаминовите соли).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, хепаринова група. АТС код: B01A B05

Inhixa е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Фармакодинамични ефекти

Еноксапарин натрий е нискомолекулен хепарин (LMWH) със средно молекулно тегло около 4500 далтона, при който антитромбозните и антикоагулантни свойства на стандартния хепарин са разделени. Активното вещество е натриева сол.

В *in vitro* пречистена система, еноксапарин натрий притежава висока анти-Xa активност (приблизително 100 IU/mg) и ниска анти-IIa или антитромбинова активност (приблизително 28 IU/mg), със съотношение 3,6. Тези антикоагулантни свойства се медиират чрез анти-тромбин III (ATIII), което води до антитромбозна активност при хора.

Освен анти-Xa/IIa активност, допълнителни антитромбозни и противовъзпалителни свойства на еноксапарин са били установени при здрави хора и пациенти, както и при неклинични модели.

Това включва ATIII-зависимо инхибиране на други коагулационни фактори, като фактор VIIa, индукция на освобождаването на ендогенен инхибитор на пътя на тъканния фактор (TFPI), както и намалено освобождаване на фактора на von Willebrand (VWF) от съдовия ендотел в кръвообращението. Известно е, че тези фактори допринасят за цялостния антитромбозен ефект на еноксапарин натрий.
Когато се използва за профилактика, еноксапарин натрий не повлиява съществено aPTT. Когато се използва за лечение, aPTT може да бъде удължено до 1,5-2,2 пъти контролното време при максимална активност.

Клинична ефикасност и безопасност

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест, свързана с хирургична интервенция*

*Разширена профилактика на ВТЕ след ортопедична операция*
В двойносляпо проучване с разширена профилактика при пациенти, подложени на протезиране на тазобедрената става, 179 пациенти без венозна тромбоемболична болест, първоначално лекувани по време на хоспитализацията с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) подкожно, са рандомизирани след изписването на схема с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) (n=90) веднъж дневно, подкожно, или с плацебо (n=89) за период от 3 седмици. Честотата на ДВТ по време на разширена профилактика е значително по-ниска за еноксапарин натрий, в сравнение с плацебо, като не са били съобщени случаи на БЕ. Не е наблюдавано масивно кървене.
Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | **Еноксапарин натрий 4,000 IU (40 mg) веднъж дневно s.c. n (%)** | **Плацебо веднъж дневно s.c. n (%)** |
|---|---|---|
| **Всички пациенти на разширена профилактика** | 90 (100) | 89 (100) |
| **Общо ВТЕ** | 6 (6,6) | 18 (20,2) |
| • Общо ДВТ (%) | 6 (6,6)* | 18 (20,2) |
| • Проксимална ДВТ (%) | 5 (5,6)# | 7 (8,8) |
| *p-стойност спрямо плацебо = 0,008<br>#p-стойност спрямо плацебо = 0,537 | | |

Във второ двойносляпо проучване 262 пациенти без ВТЕ болест, подложени на протезиране на тазобедрената става, първоначално лекувани, по време на хоспитализацията, с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) подкожно, са рандомизирани след изписването на схема с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) (n=131) веднъж дневно, подкожно, или с плацебо (n=131) за период от 3 седмици. Подобно на първото проучване, честотата на ВТЕ по време на разширена профилактика е значително по-ниска за еноксапарин натрий, в сравнение с плацебо, за ВТЕ общо (еноксапарин натрий 21 [16%] спрямо плацебо 45 [34,4%]; p=0,001) и проксимална ДВТ (еноксапарин натрий 8 [6,1%] спрямо плацебо 28 [21,4%]; p=<0,001). Не е открита разлика в случаите на масивно кървене между еноксапарин натрий и групата на плацебо.

*Разширена профилактика на ДВТ след онкологична хирургия*
Двойносляпо, многоцентрово изпитване сравнява четириседмична и едноседмична схема на профилактика с еноксапарин натрий по отношение на безопасност и ефикасност при 332 пациенти, подложени на елективна операция за рак в коремната кухина или таза. Пациентите са получавали еноксапарин натрий (4000 IU (40 mg) s.c.) дневно за 6 до 10 дни и след това са рандомизирани да получават еноксапарин натрий или плацебо за още 21 дни. Извършена е билатерална венография между 25 и 31-ия ден, или по-рано, ако са настъпили симптоми на венозна тромбоемболия. Пациентите са проследени в продължение на три

месеца. Профилактиката с еноксапарин натрий за четири седмици след операция за рак на коремната кухина или таза значително намалява честотата на венографски потвърдена тромбоза, в сравнение с профилактика с еноксапарин натрий за една седмица. Честотата на венозна тромбоемболия в края на двойносляпата фаза е съответно 12,0 % (n=20) в плацебо групата и 4,8% (n=8) в групата на еноксапарин натрий; p=0,02. Тази разлика персистира на третия месец [13,8% спрямо 5,5% (n=23 спрямо 9), p=0,01]. Не са наблюдавани разлики в честотата на кървене или други усложнения по време на двойнослепия период или периода на проследяване.

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване и намалена подвижност*

В двойносляпо, многоцентрово, паралелногрупово проучване еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) или 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно е сравнен с плацебо при профилактика на ДВТ при консервативно лекувани пациенти с тежко ограничена подвижност по време на остро заболяване (определена като разстояние, изминато пеша <10 метра за ≤3 дни). Това проучване включва пациенти със сърдечна недостатъчност (Клас III или IV по NYHA), остра дихателна недостатъчност или усложнена хронична дихателна недостатъчност и остра инфекция, или остър ревматизъм, ако е свързан с поне един рисков фактор за ВТЕ (възраст ≥75 години, рак, предишна ВТЕ, затлъстяване, варикозни вени, хормонална терапия и хронична сърдечна или дихателна недостатъчност).
Общо 1102 пациенти са включени в проучването като 1073 пациенти са лекувани. Лечението е продължило 6 до 14 дни (медиана на продължителност 7 дни). Когато се прилага с доза 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно, еноксапарин натрий намалява значително честотата на ВТЕ в сравнение с плацебо. Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | **Еноксапарин натрий 2 000 IU (20 mg) веднъж дневно SC n (%)** | **Еноксапарин натрий 4 000 IU (40 mg) веднъж дневно SC n (%)** | **Плацебо n (%)** |
|---|---|---|---|
| **Всички консервативно лекувани пациенти по време на остро заболяване** | 287 (100) | 291(100) | 288 (100) |
| **Общо ВТЕ (%)** | 43 (15,0) | 16 (5,5)* | 43 (14,9) |
| Общо ДВТ (%) | 43 (15,0) | 16 (5,5) | 40 (13,9) |
| Проксимална ДВТ (%) | 13 (4,5) | 5 (1,7) | 14 (4,9) |
| ВТЕ = венозни тромбобемболични събития, които включват ДВТ, БЕ и смърт, за която се счита, че има тромбоемболичен произход.<br>* p-стойност спрямо плацебо = 0,0002 | | | |

Приблизително 3 месеца след включването, честотата на ВТЕ остава значително по-ниска в групата на лечение с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg), спрямо групата на лечение с плацебо.
Общата честотана кървене и честотата на масивно кървене са съответно 8,6% и 1,1% в групата на плацебо, 11,7% и 0,3% в групата на еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) и 12,6% и 1,7% в групата на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg).

*Лечение на ДВТ със или без БЕ*

В многоцентрово, паралелногрупово проучване 900 пациенти с остра ДВТ на долния крайник със или без БЕ са рандомизирани на стационарно (болнично) лечение с (i) еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно SC, (ii) еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа s.c., или (iii) хепарин i.v. болус (5000 IU), последвано от продължителна инфузия (прилагана за постигане на aPTT от 55 до 85 секунди). Общо 900 пациенти са рандомизирани в проучването и всички пациенти са били лекувани. Всички пациенти са получавали също и варфарин натрий (дозата е коригирана в съответствие с протромбиновото време за постигане на INR от 2,0 до 3,0), като приложението е започнало до 72 часа от началото на лечението с еноксапарин натрий или стандартното лечение с хепарин и е продължило 90 дни. Лечението с еноксапарин натрий или стандартното лечение с хепарин е приложено за най-малко 5 дни, докато се постигне прицелна стойност на INR за варфарин натрий. Двете схеми с еноксапарин натрий са еквивалентни на стандартното лечение с хепарин по отношение на намаляването на риска от рецидивираща венозна тромбоемболия (ДВТ и/или БЕ). Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | **Еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно SC n (%)** | **Еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно SC n (%)** | **Хепарин коригирано въз основа на aPTT i.v. терапия n (%)** |
|---|---|---|---|
| **Всички лекувани пациенти с ДВТ със или без БЕ** | 298 (100) | 312 (100) | 290 (100) |
| **Общо ВТЕ (%)** | 13 (4,4)* | 9 (2,9)* | 12 (4,1) |
| Само ДВТ (%) | 11 (3,7) | 7 (2,2) | 8 (2,8) |
| Проксимална ДВТ (%) | 9 (3,0) | 6 (1,9) | 7 (2,4) |
| БЕ (%) | 2 (0,7) | 2 (0,6) | 4 (1,4) |
| ВТЕ = венозно тромбоемболично събитие (ДВТ и/или БЕ)<br>*95% доверителни интервали за разликите в лечението за общите събития на ВТЕ са:<br>- еноксапарин натрий веднъж дневно спрямо хепарин (-3,0 до 3,5)<br>- еноксапарин натрий на 12 часа спрямо хепарин (-4,2 до 1,7). | | | |

Честотата на масивно кървене е съответно 1,7% в групата на еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно, 1,3% в групата на еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно и 2,1% в групата на хепарин.

*Продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак*

При клинични изпитвания с ограничен брой пациенти съобщаваните честоти на поява на рецидивиращ ВТЕ при пациенти, лекувани с еноксапарин, прилаган веднъж или два пъти дневно в продължение на 3 до 6 месеца, изглеждат сравними с тези с варфарин.

Ефективността в реални условия е оценена в кохорта от 4451 пациенти със симптоматична ВТЕ и активен рак от мултинационалния регистър RIETE на пациенти с ВТЕ и други тромботични състояния. 3526 пациенти са получавали подкожно еноксапарин до 6 месеца и 925 пациенти са получавали тинзапарин или далтепарин подкожно. Сред 3526 пациенти, получаващи лечение с еноксапарин, 891 пациенти са лекувани с 1,5 mg/kg веднъж дневно като начална терапия и е прилаганопродължително лечение до 6 месеца (само веднъж дневно), 1854 пациенти са получавали първоначалнасхема 1,0 mg/kg два пъти дневно и продължително лечение до 6 месеца (два пъти дневно самостоятелно) и 687 пациенти са

получавали 1,0 mg/kg два пъти дневно като първоначално лечение, последвано от 1,5 mg/kg веднъж дневно (два пъти дневно-веднъж дневно) като продължително лечение до 6 месеца. Средната продължителност и медианата на продължителността на лечението до промяна на схемата са съответно 17 дни и 8 дни. Няма значителна разлика по отношение на честотата на рецидив на ВТЕ между двете групи на лечение (вж. таблицата), като еноксапарин отговаря на предварително определения критерий за неинфериорност 1,5 (HR, коригиран със съответните ковариати 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Няма статистически значима разлика между двете групи на лечение по отношение на относителния риск от масивен (фатален или нефатален) кръвоизлив и смърт поради всякакви причини (вж. таблицата).

**Таблица. Резултати за ефикасност и безопасност в проучването RIETECAT**

| **Резултат** | **Еноксапарин n=3526** | **Други НМХ n=925** | **Коригирани коефициенти на риск за еноксапарин/други НМХ [95% доверителен интервал]** |
|---|---|---|---|
| Рецидиви на ВТЕ | 70 (2,0%) | 23 (2,5%) | 0,817, [0,499-1,336] |
| Масивен кръвоизлив | 111 (3,1%) | 18 (1,9%) | 1,522, [0,899-2,577] |
| Немасивен кръвоизлив | 87 (2,5%) | 24 (2,6%) | 0,881, [0,550-1,410] |
| Обща смърт | 666 (18,9%) | 157 (17,0%) | 0,974, [0,813-1,165] |

По-долу е предоставен преглед на резултатите по схема на лечение, използвана в проучването RIETECAT сред пациентите, завършили 6-месечно лечение:

**Таблица. Резултати за период от 6-месеца при пациенти, завършили 6-месечно лечение, по различни схеми**

| **Резултат N (%) (95% CI)** | **Еноксапарин, всички схеми** | | | | | | **НМХ разрешен за употреба в ЕС** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Еноксапарин, всички схеми** | **Еноксапарин веднъж дневно** | **Еноксапарин два пъти дневно** | **Еноксапарин два пъти дневно към веднъж дневно** | **Еноксапарин веднъж дневно към два пъти дневно** | **Еноксапарин, повече от едно промиване** | |
| | N=1432 | N=444 | N=529 | N=406 | N=14 | N=39 | N=428 |
| Рецидиви на ВТЕ | 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%) |
| Масивен кръвоизлив (фатален или нефатален) | 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%) |
| Немасивни кръвоизливи с клинично значение | 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%) |
| Смърт поради | 666 (46,5%) | 175 (39,4%) | 323 (61,1%) | 146 (36,0%) | 6 (42,9%) | 16 (41,0%) | 157 (36,7%) |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| всякакви причини | (43,9%-49,1%) | (34,9%-44,0%) | (56,9%-65,2%) | (31,3%-40,6%) | (13,2%-72,5%) | (24,9%-57,2%) | (32,1%-41,3%) |
| Фатална БЕ или смърт, свързана с фатален кръвоизлив | 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%) |
| *Всички данни с 95% CI | | | | | | | |

*Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST сегмента*

В голямо многоцентрово проучване 3171 пациенти, включени в острата фаза на нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец са рандомизирани да получават в комбинация с ацетилсалицилова киселина (100 до 325 mg веднъж дневно) еноксапарин натрий s.c. 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа или нефракциониран хепарин i.v., коригиран въз основа на aPTT. Пациентите са лекувани в болница за минимум 2 дни и максимум 8 дни, до постигане на клинично стабилизиране, реваскуларизационни процедури или изписване от болница. Пациентите са проследявани в продължение на 30 дни. В сравнение с хепарин, еноксапарин натрий значително намалява комбинираната честота на стенокардия, миокарден инфаркт и смърт, с намаление от 19,8 на 16,6% (16,2% намаление на относителния риск) на 14-ия ден. Това намаляване на комбинираната честота се поддържа след 30 дни (от 23,3 на 19,8%; намаление на относителния риск с 15%).
Няма значими разлики в честотата на масивни кръвоизливи, въпреки по-голямата честота на кръвоизлив на мястото на подкожно инжектиране.

*Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента*

В голямо многоцентрово проучване 20 479 пациенти със STEMI, подходящи за фибринолитична терапия, са рандомизирани да получават еноксапарин натрий като единичен i.v. болус 3000 IU (30 mg) плюс подкожна инжекция 100 IU/kg (1 mg/kg), последвана от подкожна инжекция на 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа или нефракциониран хепарин интравенозно, коригиран въз основа на aPTT, в продължение на 48 часа. Всички пациенти са лекувани също и с ацетилсалицилова киселина за минимум 30 дни. Стратегията за дозиране на еноксапарин натрий е коригирана при няколко пациенти с тежко бъбречно увреждане и при хора в старческа възраст най-малко 75 години. Подкожните инжекции на еноксапарин натрий са прилагани до изписване от болница или за максимален период от осем дни (което настъпи първо).
4716 пациенти са били подложени на перкутанна коронарна интервенция (PCI) като са получавали антитромбозна терапия със заслепен изпитван лекарствен продукт. Ето защо при пациентите на еноксапарин натрий PCI трябва да се извърши на фона на прилагане на еноксапарин натрий (без смяна) по схемата, установена в предишните проучвания, т.е. без прилагане на допълнителна доза, ако последното подкожно приложение е извършено по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, и с интравенозен болус 30 IU/ kg (0,3 mg/kg) еноксапарин натрий, ако последното подкожно приложение е извършено повече от 8 часа преди раздуването на балона.
Еноксапарин натрий, в сравнение с нефракциониран хепарин, значително намалява честотата на първичната крайна точка, която е съставна от смърт по всякаква причина, или миокарден реинфаркт в първите 30 дни след рандомизацията [9,9 % в групата на еноксапарин натрий, спрямо 12,0 % в групата на нефракциониран хепарин], с намаление на относителния риск със 17% ($p<0,001$).
Ползите от лечението с еноксапарин натрирй, видими за редица резултати за ефикасност, настъпват на 48-ия час, когато е налице намаление с 35% на относителния риск от миокарден реинфаркт, в сравнение с лечението с нефракциониран хепарин ($p<0,001$).
Благоприятният ефект на еноксапарин натрий по отношение на първичната крайна точка се наблюдава във всички основни подгрупи, включително възраст, пол, локализация на инфаркта, анамнеза за диабет, анамнеза за предишен миокарден инфаркт, вид на приложения фибринолитик и време до лечение с изпитвания лекарствен продукт.

Наблюдава се значима полза от лечението с еноксапарин натрий, в сравнение с нефракциониран хепарин, при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция в рамките на 30 дни след рандомизацията (намаление на относителния риск с 23%), или които са лекувани консервативно (намаление на относителния риск с 15%, p=0,27 за взаимодействие).
Честотата на 30-дневната съставна крайна точка от смърт, миокарден реинфаркт или вътречерепен кръвоизлив (мярка за нетната клинична полза) е значимо по-ниска (p<0,0001) в групата на еноксапарин натрий (10,1%), в сравнение с групата на хепарин (12,2%), което представлява намаление на относителния риск със 17% в полза на лечението с еноксапарин натрий.
Честотата на масивно кървене на 30-ия ден е значително по-висока (p<0,0001) в групата на еноксапарин натрий (2,1%) спрямо групата на хепарин (1,4%). Наблюдавана е по-висока честота на стомашно-чревен кръвоизлив в групата на еноксапарин натрий (0,5%), в сравнение с групата на хепарин (0,1%), докато честотата на вътречерепен кръвоизлив е сходна в двете групи (0,8% с еноксапарин натрий спрямо 0,7% с хепарин).
Благоприятният ефект на еноксапарин натрий върху първичната крайна точка, наблюдаван по време на първите 30 дни се запазва за 12-месечния период на наблюдение.

*Чернодробно увреждане*

На базата на литературни данни, употребата на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) при пациенти с цироза (Child-Pugh клас B-C) изглежда е безопасна и ефективна за предотвратяване на тромбоза на порталната вена. Трябва да се отбележи, че литературните проучвания може да имат ограничения. Необходимо е повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане, тъй като тези пациенти имат повишен потенциал за кървене (вж. точка 4.4) и не са провеждани официални проучвания за установяване на дозата при пациенти с цироза (Child-Pugh клас A, B или C).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Общи характеристики

Фармакокинетичните показатели на еноксапарин натрий са изследвани предимно по отношение на времевата крива на плазмената анти-Xa активност, а също и на анти-IIa активността, при препоръчителните дозови интервали след еднократно и многократно подкожно приложение и след еднократно интравенозно приложение. Количественото определяне на анти-Xa и анти-IIa фармакокинетичното действие е извършено по валидирани амидолитични методи.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на еноксапарин натрий след подкожно инжектиране е приблизително100% въз основа на анти-Xa активността.

Могат да се използват различни дози, състави и схеми на прилагане.
Средната максимална плазмена анти-Xa активност се наблюдава 3 до 5 часа след подкожно инжектиране и достига приблизително 0,2, 0,4, 1,0 и 1,3 анти-Xa IU/ml след еднократно подкожно приложение на дози съответно 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg и 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg и 1,5 mg/kg).

Интравенозен болус 3000 IU (30 mg), последвано непосредствено от 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа осигурява начално максимално ниво на анти-Xa активност 1,16 IU/ml (n=16) и средна експозиция, съответстваща на 88% от нивата в стационарно състояние. Стационарно състояние се достига на втория ден от лечението.

След многократно s.c. приложение по схеми 4000 IU (40 mg) веднъж дневно и 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно при здрави доброволци, стационарно състояние се достига на 2-ия ден, със средно съотношение на експозицията около 15% по-високо от това след единична

доза. След многократно s.c. приложение по схема 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно, стационарно състояние се достига от 3-ия до 4-ия ден, със средна експозиция около 65% по-висока от тази след единична доза и средни максимални и най-ниски нива на анти-Xa активност съответно 1,2 и 0,52 IU/ml.

Инжекционен обем и доза с концентрация в диапазона 100-200 mg/ml не повлияват фармакокинетичните параметри при здрави доброволци.
Фармакокинетиката на еноксапарин натрий изглежда линейна в рамките на препоръчителния дозов диапазон. Интра- и интериндивидуалната вариабилност при пациентите е ниска. Не се наблюдава кумулиране след многократно s.c. приложение.

Плазмената анти-IIa активност след s.c. приложение е около десет пъти по-ниска от анти-Xa активността. Средна максимална анти-IIa активност се наблюдава приблизително 3 до 4 часа след подкожно инжектиране и достига 0,13 IU/ml и 0,19 IU/ml след многократно прилагане съответно на 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно и 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно.

Разпределение

Обемът на разпределение на анти-Xa активността на еноксапарин натрий е около 4,3 литра и е близък до обема на кръвта.

Биотрансформация

Еноксапарин натрий се метаболизира предимно в черния дроб посредством десулфатиране и/или деполимеризация до по-нискомолекулни частици със силно намален биологичен потенциал.

Елиминиране

Еноксапарин натрий е лекарство с нисък клирънс със среден анти -Xa плазмен клирънс от 0,74 l/h след интравенозна инфузия на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) за 6 часа.
Елиминирането изглежда протича в една фаза, с полуживот около 5 часа след единична s.c. доза до около 7 часа след многократно прилагане.
Бъбречният клирънс на активните фрагменти представлява около 10% от приложената доза и общата бъбречна екскреция на активните и неактивните фрагменти е 40% от дозата.

Специални популации

*Старческа възраст*
Въз основа на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ, кинетичният профил на еноксапарин натрий не се различава при лица в старческа възраст, в сравнение с по-млади индивиди в случаите, когато бъбречната функция е нормална. Тъй като обаче, се знае че бъбречната функция намалява с възрастта, пациентите в старческа възраст могат да имат намалено елиминиране на еноксапарин натрий (вж. точки 4.2 и 4.4).

*Чернодробно увреждане*
В едно проучване, проведено при пациенти с напреднала цироза, лекувани с еноксапарин натрий 4 000 IU (40 mg) веднъж дневно, намаляването на максималната анти-Xa активност е свързано с увеличаване на тежестта на чернодробното увреждане (оценено чрез категориите по Child-Pugh). Това намаление се дължи главно на намаляване на нивото на ATIII като вторична проява на намалена синтеза на ATIII при пациенти с чернодробно увреждане.

*Бъбречно увреждане*
Наблюдава се линейна връзка между анти-Xa плазмения клирънс и креатининовия клирънс в стационарно състояние, което показва намален клирънс на еноксапарин натрий при пациенти с намалена бъбречна функция. Експозицията, свързана с анти-Xa активността, представена чрез AUC в стационарно състояние, е незначително повишена при леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) и умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) бъбречно увреждане след многократно

подкожно приложение на дози от 4000 IU (40 mg) веднъж дневно. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min), AUC в стационарно състояние е значително повишена, средно с 65% след многократно s.c. прилагане на дози от 4000 IU (40 mg) веднъж дневно (вж. точки 4.2. и 4.4).

*Хемодиализа*
Фармакокинетиката на еноксапарин натрий изглежда сходна с тази при контролната популация след единична интравенозна доза от 25 IU, 50 IU или 100 IU/kg (0,25, 0,50 или 1,0 mg/kg), но AUC е два пъти по-голяма от тази при контролната популация.

*Тегло*
След многократно s.c. приложение на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно, средната AUC за анти-Ха активността е незначително по-голяма в стационарно състояние при здрави доброволци със затлъстяване (BMI 30-48 kg/m$^2$), в сравнение с контролна група индивиди без затлъстяване, докато нивото на максималната плазмена анти-Ха активност не се повишава. При затлъстели индивиди при подкожно приложение е налице по-нисък клирънс, коригиран според теглото.

Установено е, че когато се прилага некоригирана според теглото доза, след единична подкожна доза от 4,000 IU (40 mg), експозицията, свързана с анти-Ха активността, е с 52% по-висока при жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и с 27% по-висока при мъже с ниско телесно тегло (<57 kg) в сравнение с контролна група индивиди с нормално телесно тегло (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между еноксапарин натрий и тромболитици, когато се прилагат едновременно.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Освен антикоагулантните ефекти на еноксапарин натрий, няма данни за нежелани реакции при 15 mg/kg/ден в хода на 13-седмични проучвания за токсичност при s.c. приложение при плъхове и кучета и при 10 mg/kg/ден при 26-седмични проучвания за токсичност при s.c. и i.v. приложение при плъхове и маймуни.

Еноксапарин натрий не е показал мутагенност при *in vitro* тестове, включително теста на Ames, тест за мутации в миши лимфомни клетки и няма кластогенно действие въз основа на *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити, както и при *in vivo* тест за хромозомни аберации в костен мозък на плъхове.

Проучвания, проведени при бременни плъхове и зайци с еноксапарин натрий със s.c. дози до 30 mg/kg/ден два пъти дневно не показват данни за тератогенни ефекти или фетотоксичност. Доказано е, че еноксапарин натрий не повлиява фертилитета или репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при s.c. дози до 20 mg/kg/ден.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

s..c. инжекция

Да не се смесва с други лекарствени продукти.

i.v. болус инжекция (само при остър миокарден инфаркт с ST-елевация)

Еноксапарин натрий може да се прилага безопасно с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 5% инжекционен разтвор (вж. точка 4.2).

## 6.3 Срок на годност

Предварително напълнена спринцовка

3 години

Разреден лекарствен продукт с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции

8 часа

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да не се замразява.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,6 ml разтвор в:
- градуирана спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител на иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, с оранжево полипропиленово бутало. Спринцовките могат да бъдат допълнително оборудвани с предпазно устройство срещу убождане с иглата след инжектиране или ръчен предпазител на иглата; или
- градуирана спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител на иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, със бяло поликарбонатно бутало. Спринцовките могат да бъдат допълнително оборудвани с предпазно устройство UltraSafe Passive срещу убождане с иглата след инжектиране.

Опаковки по:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 или 50 предварително напълнени спринцовки
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 или 50 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата
- 6, 10, 12, 20, 24 или 50 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата

- 2 или 10 предварително напълнени спринцовки със пасивен предпазител UltraSafe

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

## УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА: ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

Как сами да си поставите инжекцията с Inhixa с предварително напълнена спринцовка без предпазител на иглата

Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***

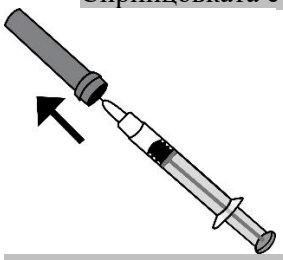
- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния му вид.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната на лявата страна на корема си. Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция с Inhixa***

**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеални за случая са шезлонг, фотьойл или легло с възглавници за повдигане.
**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема в зависимост от това, къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.
**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

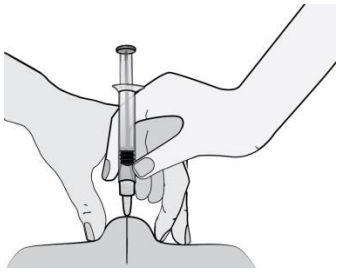


**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили капачето, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл от 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарственият продукт ще се инжектира в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън.

**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни, изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Как сами да си поставите инжекция Inhixa с предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Вашата предварително напълнената спринцовка има прикрепен предпазно устройство срещу, за да Ви предпази от нараняване от иглата.
Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***
- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния му вид.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Този

лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***

**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.

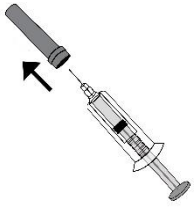
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеални за случая са шезлонг, фотьойл или легло с възглавници за повдигане.

**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.

**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

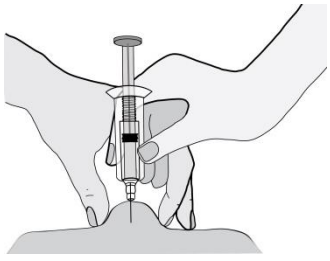


**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили капачето, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

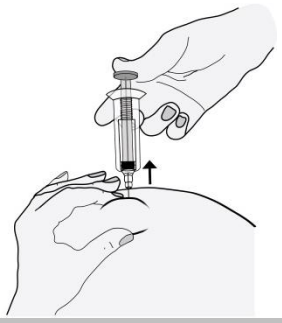
Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



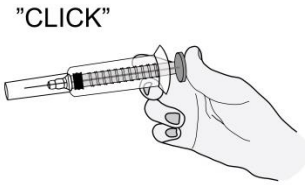
**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарственият продукт ще се инжектира в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън. Не отпускайте натиска върху буталото!



**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Натиснете силно буталото на спринцовката. Предпазното устройство за иглата, под формата на пластмасов цилиндър, автоматично ще покрие цялата игла.




**11)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни,изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Как сами да си поставите инжекция Inhixa с предварително напълнена спринцовка с пасивен предпазител UltraSafe

Вашата предварително напълнената спринцовка има прикрепен пасивен предпазител UltraSafe Passive, за да Ви предпази от нараняване от иглата.
Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***
- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния му вид.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***

**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.

**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеални за случая са шезлонг, фотьойл или легло с възглавници за повдигане.

**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Отворете кутията и извадете пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.

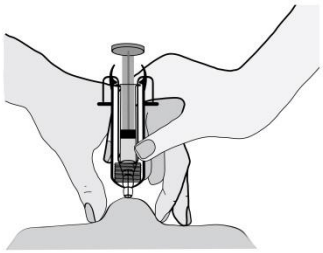
**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили капачето, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

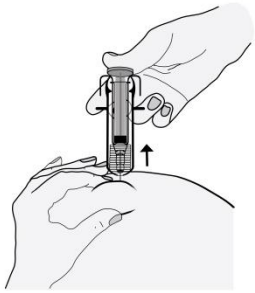
Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарствения продукт ще попадне в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън. Не отпускайте натиска върху буталото!



**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Освободете буталото и позволете на спринцовката да се придвижи нагоре, докато иглата
се обезопаси и заключи на място.

**11)** Пуснете използваната спринцовка в Ви контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни,изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Как сами да си поставите инжекция Inhixa с предварително напълнена спринцовка с ръчен предпазител на иглата

Вашата предварително напълнената спринцовка има прикрепен ръчно задействащ се предпазител, за да Ви предпази от нараняване от иглата.
Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***

- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния му вид.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***

**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.

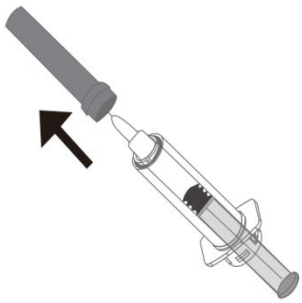
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеални за случая са шезлонг, фотьойл или легло с възглавници за повдигане.

**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.

**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

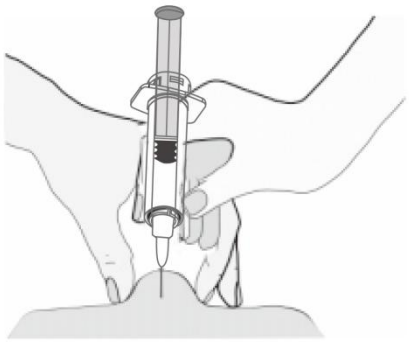


**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили капачето, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.

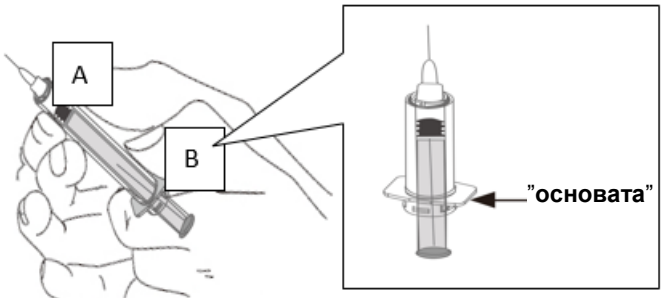


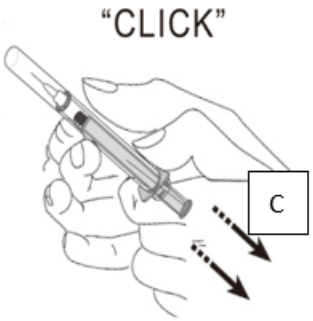
**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарственият продукт ще се инжектира в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън. Не отпускайте натиска върху буталото!

**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Дръжте здраво тубата на спринцовката с една ръка (A). С другата ръка задръжте основата, „крилата“ на спринцовката (B) и издърпайте основата, докато чуете щракащ звук (C). Сега използваната игла е напълно защитена




**11)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни,изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам
Нидерландия

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1132/005
EU/1/16/1132/006
EU/1/16/1132/015
EU/1/16/1132/016
EU/1/16/1132/026
EU/1/16/1132/027
EU/1/16/1132/028
EU/1/16/1132/037
EU/1/16/1132/038
EU/1/16/1132/045
EU/1/16/1132/046
EU/1/16/1132/057
EU/1/16/1132/058
EU/1/16/1132/083
EU/1/16/1132/087
EU/1/16/1132/092
EU/1/16/1132/099
EU/1/16/1132/100
EU/1/16/1132/101
EU/1/16/1132/102
EU/1/16/1132/111
EU/1/16/1132/118
EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15/09/2016
Дата на последно подновяване: 26/08/2021

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhixa 8000 IU (80 mg)/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

10 000 IU/ml (100 mg/ml) инжекционен разтвор

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа еноксапарин натрий (enoxaparin sodium) 8000 IU анти-Xa активност (еквивалентни на 80 mg) в 0,8 ml вода за инжекции.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Еноксапарин натрий е биологично вещество, получено чрез алкална деполимеризация на хепарин бензилов естер, получен от свинска чревна лигавица.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция).
Бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Inhixa е показан при възрастни за:
Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск, по-специално такива, които са подложени на ортопедична операция или обща хирургия, включително онкологична операция.
Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване (например остра сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, тежки инфекции, ревматични заболявания) и намалена подвижност, с повишен риск от венозна тромбоемболия
Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ), с изключение на БЕ, която изисква тромболитична терапия или хирургично лечение.
РазширеноПродължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТDVT) и белодробна емболия (РЕБЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак.
Предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.
Остър коронарен синдром:

- Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента, в комбинация с ацетилсалицилова киселина перорално (NSTEMI).
- Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI), включително пациенти, които трябва да бъдат лекувани медикаментозно или с последваща перкутанна коронарна интервенция (PCI).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск*
Индивидуалният тромбоемболичен риск при пациентите може да се изчисли с помощта на валидиран модел за стратификация на риска.
При пациенти с умерен риск от тромбоемболия, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 2000 IU (20 mg) веднъж дневно, приложени чрез подкожна (s.c.) инжекция. При операции с умерен риск, предоперативното започване на приложението (2 часа преди хирургичната интервенция) на 2000 IU (20 mg) еноксапарин натрий е с доказана ефикасност и безопасност.

При пациенти с умерен риск, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи за минимален период от 7-10 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвижване). Профилактиката трябва да продължи, докато пациентът вече не е със значително намалена подвижност.

При пациенти с висок риск от тромбоемболия, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно, приложени чрез s.c. инжекция, като за предпочитане се започне 12 часа преди операцията. Ако има нужда от започване на предоперативната профилактика с еноксапарин натрий по-рано от 12 часа (напр. високорискови пациенти в очакване на отложена ортопедична операция), последната инжекция трябва да се приложи не по-късно от 12 часа преди операцията и да се възобнови 12 часа след операцията.

- При пациенти, подложени на голяма ортопедична операция, се препоръчва удължаване на антитромбозната профилактика до 5 седмици.
- При пациенти с висок риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ), подложени на коремна или тазова операция поради карцином, се препоръчва удължаване на антитромбозната профилактика до 4 седмици.

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти*
Препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно чрез s.c. инжекция. Лечението с еноксапарин натрий се назначава за минимум 6 до 14 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвижване) на пациента. Не е установена полза от лечение за повече от 14 дни.

*Лечение на ДВТ със или без БЕ*
Еноксапарин натрий трябва да се приложи s.c. като инжекция от 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно или инжекция от 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно.
Схемата трябва да бъде избрана от лекаря на базата на индивидуална оценка, включително оценка на риска от тромбоемболия и риска от кървене. Схемата от 150 IU/kg (1,5 mg/kg), приложени веднъж дневно, трябва да се използва при пациенти без усложнения, с нисък риск от рецидив на ВТЕ. Схемата от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложени два пъти дневно, трябва да се използва при всички други пациенти, като тези със затлъстяване, със симптоматична БЕ, карцином, рецидивираща ВТЕ или проксимална венозна тромбоза (на илиачната вена).

Лечението с еноксапарин натрий обикновено се назначава за период средно 10 дни. Когато е подходящо, трябва да се започне перорална антикоагулантна терапия (вж. “Преминаване от еноксапарин натрий на перорални антикоагуланти“ в края на точка 4.2).

При продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак лекарите трябва внимателно да преценят индивидуалните рискове от тромбоемболия и кървене при пациента. Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg), прилагана два пъти дневно чрез подкожни инжекции в продължение на 5 до 10 дни, последвано от 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно подкожно инжектиране в продължение на до 6 месеца. Ползата от продължителната антикоагулантна терапия трябва да бъде оценена повторно след 6 месеца лечение.

*Предотвратяване на образуването на тромби по време на хемодиализа*

Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg) еноксапарин натрий.
При пациенти с висок риск от кървене, дозата трябва да се намали до 50 IU/kg (0,5 mg/kg) за двоен съдов достъп или 75 IU/kg (0,75 mg/kg) за единичен съдов достъп.

По време на хемодиализа еноксапарин натрий трябва да се инжектира в артериалната кръвна линия в началото на диализната сесия. Ефектът на тази доза обикновено е достатъчен за сесия от 4 часа; ако обаче се открият фибринови пръстени, например след по-дълга от нормалното сесия, може да се приложи допълнителна доза от 50 IU до 100 IU/kg (0,5 до 1 mg/kg).

Липсват данни при пациенти, които използват еноксапарин натрий за профилактика или лечение и по време на хемодиализни сесии.

*Остър коронарен синдром: лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента*
Препоръчителната доза еноксапарин натрий за лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI е 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа чрез s.c. инжекция, приложена в комбинация с антитромбоцитна терапия. Лечението трябва да се приложи за най-малко 2 дни и да продължи до постигане на клинично стабилизиране. Обичайната продължителност на лечение е от 2 до 8 дни.

Ацетилсалицилова киселина се препоръчва при всички пациенти без противопоказания, при начална перорална натоварваща доза от 150–300 mg (при нелекувани с ацетилсалицилова киселина пациенти) и поддържаща доза от 75–325 mg/ден дългосрочно, независимо от стратегията на лечение.

За лечение на остър STEMI препоръчителната доза еноксапарин натрий е единична интравенозна (i.v.) болус инжекция от 3000 IU (30 mg) плюс доза от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена s.c., последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена s.c. на всеки 12 часа (максимално 10 000 IU (100 mg) за всяка от първите две s.c. дози). Едновременно трябва да се приложи подходяща антитромбоцитна терапия, например ацетилсалицилова киселина перорално (75 mg до 325 mg веднъж дневно), освен ако няма противопоказания. Препоръчителната продължителност на лечение е 8 дни, или до изписване от болницата, което се случи първо. Когато се прилага в комбинация с тромболитично средство (фибрин-специфично или не фибрин-специфично), еноксапарин натрий трябва да се приложи от 15 минути преди до 30 минути след началото на фибринолитичната терапия.

- За дозировка при пациенти на възраст над ≥ 75 години вижте точка“Старческа възраст”.
- При пациенти, лекувани с PCI, ако последната s.c. доза еноксапарин натрий е приложена по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, не е необходима допълнителна доза. Ако последното s.c. приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона, трябва да се приложи интравенозен болус еноксапарин натрий 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Специални популации

*Педиатрична популация*
Безопасността и ефикасността на еноксапарин натрий при педиатричната популация не са установени.

*Старческа възраст*
За всички показания, с изключение на STEMI, не е необходимо намаляване на дозата при пациенти в старческа възраст, освен ако бъбречната функция не е нарушена (вж. по-долу „бъбречно увреждане“ и точка 4.4).
За лечение на остър STEMI при пациенти в старческа възраст ≥75 години не трябва да се прилага начална интравенозна болус доза. Трябва да се започне със 75 IU/kg (0,75 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа (максимална доза 7500 IU (75 mg) само за всяка от първите две s.c. дози, последвано от 75 IU/kg (0,75 mg/kg) s.c. за останалите дози). За дозировката при пациенти в

старческа възраст с нарушена бъбречна функция вижте по-долу „бъбречно увреждане“ и точка 4.4.

*Чернодробно увреждане*
Има ограничени данни при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 5.1 и 5.2) и е необходимо повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 4.4).

*Бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2)*
*Тежко бъбречно увреждане*
Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <15 ml/min) поради липса на данни при тази популация извън показанието предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.

Таблица за дозиране при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс [15-30] ml/min):

| Показание | Схема на прилагане |
|---|---|
| Профилактика на венозна тромбоемболична болест | 2000 IU (20 mg) s.c. веднъж дневно |
| Лечение на ДВТ и БЕ | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. веднъж дневно |
| Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно веднъж дневно |
| Лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. веднъж дневно |
| Лечение на остър STEMI (пациенти на възраст под 75 години) | 1 x 3000 IU (30 mg) i.v. болус плюс 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. и след това 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. на всеки 24 часа |
| Лечение на остър STEMI (пациенти на възраст над 75 години) | Без начална i.v. болус доза, 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. и след това 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. на всеки 24 часа |

Препоръчаните корекции на дозата не се отнасят за показанието при хемодиализа.

*Умерено и леко бъбречно увреждане*
Въпреки че не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане, препоръчва се да се извършва внимателно клинично проследяване.

Начин на приложение

Inhixa не е предназначена за интрамускулна употреба и не трябва да се прилага по този начин.

При профилактика на венозна тромбоемболична болест след хирургична интервенция, лечение на ДВТ и БЕ, продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак, лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI, еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез s.c. инжекция.
При остър STEMI, лечението трябва да се започне с единична i.v. болус инжекция, незабавно последвана от s.c. инжекция.
За предотвратяване образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа, се прилага през артериалната линия на диализния кръг.

Предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба е готова за незабавна употреба.

Препоръчва се използване на туберкулинова спринцовка, или еквивалентна на нея, когато се използват ампули или многодозови флакони, за да се осигури точно изтегляне на подходящия обем от лекарствения продукт.

*Техника на подкожно инжектиране*

За предпочитане е инжектирането да се извършва при легнало положение на пациента. Еноксапарин натрий се прилага чрез дълбоко s.c. инжектиране.

При използване на предварително напълнените спринцовки не изгонвайте въздушното мехурче от спринцовката преди инжектиране, за да избегнете загуба на част от лекарствения продукт. Когато количеството от лекарствения продукт, което трябва да се инжектира, трябва да се коригира въз основа на телесното тегло на пациента, използвайте градуираните предварително напълнени спринцовки за да достигнете необходимия обем чрез изхвърляне на излишъка преди инжектиране. Моля, имайте предвид, че в някои случаи не е възможно да се постигне точната доза поради деленията на спринцовката и в такъв случай обемът се закръгля до най-близкото деление.

Приложението трябва да се извършва при редуване на лявата и дясната антеролатерална или постеролатерална част на коремната стена.

Иглата трябва да се въвежда в цялата си дължина вертикално в кожна гънка, внимателно прихванатата между палеца и показалеца. Кожната гънка не трябва да се освобождава до завършване на инжектирането. След приложение не разтривайте мястото на инжектиране.

Забележка за предварително напълнените спринцовки с автоматична обезопасяваща система: Обезопасяващата система се задейства в края на инжектирането (вж. указанията в точка 6.6).

В случай на самостоятелно приложение, пациентите трябва да бъдат съветвани да спазват указанията, дадени в листовката, включена в опаковката на този лекарствен продукт.

*Интравенозна (болус) инжекция (само за показанието остър STEMI)*

При остър STEMI лечението трябва да започне с единична i.v. болус инжекция, незабавно последвана от s.c. инжекция.
За i.v. инжекция може да се използва многодозов флакон или предварително напълнена спринцовка.
Еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез интравенозна система. Не трябва да се смесва или прилага едновременно с други лекарствени продукти. За да се избегне възможно смесване на еноксапарин натрий с други лекарствени продукти, избраният i.v. достъп трябва да се промива с достатъчно количество разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% разтвор на глюкоза във вода за инжекции преди и след i.v. болус приложение на еноксапарин натрий за промиване на порта на лекарствения продукт. Еноксапарин натрий може да се прилага безопасно с обикновен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции.

*Начален болус 3000 IU (30 mg)*
За началния болус 3000 IU (30 mg) с използване на градуирана предварително напълнена спринцовка еноксапарин натрий, отстранете излишния обем, за да останат само 3000 IU (30 mg) в спринцовката. Дозата от 3000 IU (30 mg) може да се инжектира директно в i.v. система.

*Допълнителен болус за PCI, когато последното s.c. приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона.*

При пациенти, лекувани с перкутанна коронарна интервенция (PCI), трябва да се приложи допълнителен i.v. болус 30 IU/kg (0,3 mg/kg), ако последното s.c. приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона.

За да се осигури точност на малкия обем, който трябва да се инжектира, препоръчително е лекарственият продукт да се разреди до 300 IU/ml (3 mg/ml).
За да се получи разтвор 300 IU/ml (3 mg/ml) с помощта на 6000 IU (60 mg) предварително напълнена спринцовка енапарин натрий, препоръчително е да се използва 50 ml инфузионен сак (т.е. или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), или 5% глюкоза във вода за инжекции), както следва:
Изтеглете 30 ml от инфузионния сак със спринцовка и изхвърлете течността. Инжектирайте цялото съдържание на 6000 IU (60 mg) еноксапарин натрий предварително напълнена спринцовка в 20-те ml, останали в сака. Внимателно смесете съдържанието на сака. Изтеглете необходимия обем разреден разтвор със спринцовка за приложение в i.v. система.

След като разреждането приключи, обемът за инжектиране може да се изчисли по следната формула [обем разреден разтвор (ml) = тегло на пациента (kg) x 0,1] или с помощта на таблицата по-долу. Препоръчва се разреждането да се извърши непосредствено преди употреба.

Обем, който да се инжектира през i.v. система след приключване на разреждането при количество на активното вещество 300 IU (3 mg)/ml.

| Тегло | Необходима доза 30 IU/kg (0,3 mg/kg) | | Обем, който да се инжектира след разреждане до крайно количество на активното вещество 300 IU (3 mg)/ml |
|---|---|---|---|
| [kg] | IU | [mg] | [ml] |
| 45 | 1350 | 13,5 | 4,5 |
| 50 | 1500 | 15 | 5 |
| 55 | 1650 | 16,5 | 5,5 |
| 60 | 1800 | 18 | 6 |
| 65 | 1950 | 19,5 | 6,5 |
| 70 | 2100 | 21 | 7 |
| 75 | 2250 | 22,5 | 7,5 |
| 80 | 2400 | 24 | 8 |
| 85 | 2550 | 25,5 | 8,5 |
| 90 | 2700 | 27 | 9 |
| 95 | 2850 | 28,5 | 9,5 |
| 100 | 3000 | 30 | 10 |
| 105 | 3150 | 31,5 | 10,5 |
| 110 | 3300 | 33 | 11 |
| 115 | 3450 | 34,5 | 11,5 |
| 120 | 3600 | 36 | 12 |
| 125 | 3750 | 37,5 | 12,5 |
| 130 | 3900 | 39 | 13 |
| 135 | 4050 | 40,5 | 13,5 |
| 140 | 4200 | 42 | 14 |
| 145 | 4350 | 43,5 | 14,5 |
| 150 | 4500 | 45 | 15 |

*Инжектиране в артериална линия*

За предотвратяване образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа се прилага през артериалната линия на диализния кръг.

*Преминаване от еноксапарин натрий на перорални антикоагуланти*

*Преминаване от еноксапарин натрий на витамин К антагонисти (VKA)*
Клиничното проследяване и лабораторните изследвания [протромбиново време, изразено като Международно нормализирано съотношение (INR)] трябва да бъдат засилени, за да се проследява ефекта от VKA.
Тъй като има интервал преди VKA да достигне своя максимален ефект, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи при постоянна доза толкова дълго, колкото е необходимо, за да се поддържа INR в рамките на желания терапевтичен диапазон за показанието при два последователни теста.
При пациенти, които в момента получават VKA, VKA трябва да се прекрати и първата доза еноксапарин натрий трябва да се приложи, когато INR падне под терапевтичния диапазон.

*Преминаване от еноксапарин натрий на директни перорални антикоагуланти (DOAC)*
При пациенти, които в момента получават еноксапарин натрий, еноксапарин натрий трябва да се прекрати и да се започне DOAC 0 до 2 часа преди времето за следващото планирано приложение на еноксапарин натрий, съгласно КХП на DOAC.
При пациенти, които в момента получават DOAC, първата доза еноксапарин натрий трябва да се приложи в момента, когато трябва да се приеме следващата доза DOAC.

*Приложение при спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция*

Ако лекарят реши да приложи антикоагулация в условията на епидурална или спинална анестезия/аналгезия или лумбална пункция, се препоръчва внимателно неврологично проследяване поради риска от невроаксиални хематоми (вж. точка 4.4).

- *При дози, използвани за профилактика*
  Трябва да се спазва интервал без пунктиране с продължителност най-малко 12 часа между последната инжекция еноксапарин натрий при профилактични дози и поставянето на игла или катетър.
  При продължителни техники трябва да се спазва подобно интервал, или да се изчака най-малко 12 часа преди свалянето на катетъра.
  При пациенти с креатининов клирънс [15-30] ml/min, трябва да се обмисли удвояване на времето за пункция/поставяне на катетъра или свалянето му до най-малко 24 часа.
  2-часовото предоперативно започване на еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) не е съвместимо с невроаксиална анестезия.
- *При дози, използвани за лечение*
  Трябва да се спазва интервал без пунктиране с продължителност най-малко 24 часа между последната инжекция еноксапарин натрий при терапевтични дози и поставянето на игла или катетър (вж. също точка 4.3).
  При продължителни техники трябва да се спазва подобно отлагане от 24 часа преди свалянето на катетъра.
  При пациенти с креатининов клирънс [15-30] ml/min, трябва да се обмисли удвояване на времето за пункция/поставяне на катетъра, или сваляне до най-малко 48 часа.
  Пациентите, които получават дози два пъти дневно (напр. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) два пъти дневно, или 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно) трябва да пропуснат втората доза еноксапарин натрий, за да се има достатъчен интервал преди поставяне или сваляне на катетъра.

В тези времеви точки има все още откриваеми нива на анти-Ха активност и тези интервали не са гаранция, че ще се избегне образуването на невроаксиален хематом.
Също така трябва да се има предвид да не се използва еноксапарин натрий най-малко 4 часа след спинална/епидурална пункция или след свалянето на катетъра. Отлагането трябва да се базира на оценка на съотношението полза/риск, като се вземе предвид както рискът от

тромбоза, така и рискът от кървене в условията на процедурата и рисковите фактори при пациента.

## 4.3 Противопоказания

Еноксапарин натрий е противопоказан при пациенти със:

- Свръхчувствителност към еноксапарин натрий, хепарин или производните му, включително други нискомолекулни хепарини (LMWH), или към някоя от останалите съставки, изброени в точка 6.1;
- Аназнеза за имуномедиирана, хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) през последните 100 дни или наличие на антитела в циркулацията (вж. също точка 4.4);
- Клинично значимо активно кървене и състояния, свързани с висок риск от кръвоизлив, включително скорошен хеморагичен инсулт, стомашно-чревна язва, наличие на злокачествено новообразуване с висок риск от кървене, скорошна мозъчна, спинална или офталмологична операция, доказани или предполагаеми варици на хранопровода, артериовенозни малформации, съдови аневризми или сериозни интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии;
- Спинална или епидурална анестезия или локорегионална анестезия, когато еноксапарин натрий е използван за лечение в последните 24 часа (вж. точка 4.4).

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Нискомолекулните хепарини (НМХ) са биологични лекарствени продукти. За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи

Еноксапарин натрий не може да се използва взаимнозаменяемо (единица за единица) с други нискомолекулни хепарини (LMWHs). Тези лекарствени продукти се различават по процес на производство, молекулно тегло, специфична анти-Ха и анти-IIа активност, единици, дозировка и клинична ефикасност и безопасност. Това води до разлики във фармакокинетиката и съответната биологична активност (напр. антитромбинова активност и тромбоцитни взаимодействия). Ето защо е необходимо специално внимание и спазване на указанията за употреба, специфични за всеки отделен лекарствен продукт.

Анамнеза за хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) (>100 дни)

Употребата на еноксапарин натрий при пациенти с анамнеза за имуномедиирана HIT през последните 100 дни или при наличие на антитела в циркулацията е противопоказана (вж. точка 4.3). Антителата в циркулацията може да персистират няколко години.
Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза (>100 дни) за хепарин-индуцирана тромбоцитопения без антитела в циркулацията Решението да се използва еноксапарин натрий в такъв случай трябва да се вземе само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след като са обсъдени алтернативни лечения, различни от хепарин (напр. данапароид натрий или лепирудин).

Проследяване броя на тромбоцитите

При пациенти с рак с брой тромбоцити под 80 G/l може да се помисли за антикоагулантно лечение само като се разгледа всеки случай поотделно и се препоръчва внимателно наблюдение.

Риск от антитяло-медиирана хепарин-индуцирана тромбоцитопения е налице и при нискомолекулните хепарини (LMWHs). Ако възникне тромбоцитопения, тя обикновено се явява между 5-ия и 21-ия ден след началото на лечението с еноксапарин натрий.

Рискът от HIT е по-голям при постоперативни пациенти, най-вече след сърдечна операция, и при пациенти с рак.
Поради това се препоръчва да се изследва броят на тромбоцитите преди започването на терапията с еноксапарин натрий и след това редовно в хода на лечението.
Ако има клинични симптоми, насочващи към HIT (нов епизод на артериална и/или венозна тромбоемболия, болезнени кожни лезии на мястото на инжектиране, алергични или анафилактични реакции по време на лечението), броят на тромбоцитите трябва да се измери.
Пациентите трябва да са наясно, че може да се появят такива симптоми и ако това се случи, те трябва да информират своя лекар.
На практика, ако се наблюдава потвърдено значимо понижение на броя на тромбоцитите (30 до 50% от първоначалната стойност), лечението с еноксапарин натрий трябва незабавно да се прекрати и пациентите да преминат на друго алтернативно антикоагулантно лечение, различно от хепарин.

Кръвоизливи

Както и при другите антикоагуланти, може да възникне кървене на различни места. Ако настъпи кървене, трябва да се установи източникът на кръвоизлива и да се започне подходящо лечение.
Еноксапарин натрий, както и всякакъв друг вид антикоагулантна терапия трябва да се използва с повишено внимание при състояния с повишена вероятност от кървене, като например:

- нарушена хемостаза,
- анамнеза за пептична язва,
- скорошен исхемичен инсулт,
- тежка артериална хипертония,
- скорошна диабетна ретинопатия,
- неврохирургична или офталмологична операция,
- съпътстваща употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точка 4.5.).

Лабораторни изследвания

При дози, прилагани за профилактика на венозна тромбоемболия, еноксапарин натрий не повлиява значимо времето на кървене и общите кръвни коагулационни показатели, нито повлиява тромбоцитната агрегация или свързването на фибриногена с тромбоцитите.
При по-високи дози е възможно да се получи удължаване на aPTT (активирано парциално тромбопластиново време) и ACT (активирано време на съсирване). Удължаването на aPTT и ACT не е линейно свързано с увеличена антитромбозна активност на еноксапарин натрий и поради това тези показатели са неподходящи и ненадеждни за проследяване на активността на еноксапарин натрий.

Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция

Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция не трябва да се извършват в рамките на 24 часа от приложението на еноксапарин натрий в терапевтични дози (вж. също точка 4.3).
Съобщени са случаи на невроаксиални хематоми при едновременна употреба на еноксапарин натрий и спинална/епидурална анестезия или спинална пункция, които са довели до продължителна или трайна парализа. Тези усложнения са редки при схеми на прилагане на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно или по-малко. Рискът от тези събития е по-висок при използването на постоянни епидурални катетри в следоперативния период, при едновременно приложение на други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), при травматично или многократно пунктиране на спиналното/епидуралното пространство или при пациенти с предишна операция на гръбначния стълб или деформация на гръбначния стълб.

За намаляване на потенциалния риск от кървене, свързано с епидурална или спинална анестезия/аналгезия и едновременно приложение на еноксапарин натрий, трябва да се вземе предвид фармакокинетичния профил на лекарствения продукт (вж. точка 5.2). Поставянето и отстраняването на епидурален катетър или лумбална пункция е най-добре да се извършва, когато антикоагулантният ефект на еноксапарин е нисък; все пак, точното време за достигане на достатъчно нисък антикоагулантен ефект при всеки пациент не е известно. При пациенти с креатининов клирънс [15-30 ml/min], са необходими допълнителни съображения, тъй като елиминирането на еноксапарин натрий е по-продължително (вж. точка 4.2).

Ако лекарят реши да приложи антикоагулантна терапия в случай на епидурална/спинална анестезия или лумбална пункция, трябва да се извършва често проследяване, с цел да се открият каквито и да било признаци и симптоми на неврологично увреждане, като болка в гърба, сензорни и моторни дефицити (изтръпване или слабост в долните крайници), дисфункция на червата или пикочния мехур. Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да уведомят своя лекар, ако усетят който и да било от гореспоменатите признаци и симптоми. Ако се подозират признаци или симптоми на спинален хематом, трябва спешно да се започне диагностициране и лечение, включително декомпресия на гръбначния мозък, въпреки че такова лечение може да не предотврати неврологичните последици

Кожна некроза/кожен васкулит

Има съобщения за кожна некроза и кожен васкулит при употреба на LMWHs, при които е необходимо незабавно прекъсване на лечението.

Процедури за перкутанна коронарна реваскуларизация

За намаляване до минимум на риска от кървене след съдова манипулация в хода на лечението на нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента (NSTEMI) и остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI), строго се придържайте към препоръчителните интервали между инжектирането на дозите еноксапарин натрий. Важно е да се постигне хемостаза в мястото на пункция след PCI. В случай че се използва устройство за затваряне на съдовия достъп, дезилето може да се отстрани незабавно. Ако се използва метод за мануална компресия, дезилето трябва да се отстрани 6 часа след последната интравенозна/подкожна инжекция еноксапарин натрий. Ако е необходимо лечението с еноксапарин натрий да се продължи, следващата доза трябва да се назначи не по-рано от 6 до 8 часа след отстраняването на дезилето. Мястото на пункция трябва да се наблюдава за признаци на кървене или образуване на хематоми.

Остър инфекциозен ендокардит

Употреба на хепарин обикновено не се препоръчва при пациенти с остър инфекциозен ендокардит поради риска от мозъчен кръвоизлив. Ако такава употреба се счита за абсолютно необходима, решението трябва да се вземе само след внимателна оценка на индивидуалното съотношение полза/риск.

Механични сърдечни клапни протези

Приложението на еноксапарин натрий не е достатъчно проучено за нуждите на тромбопрофилактиката при пациенти с механични протези на сърдечните клапи. Съобщава се за изолирани случаи на тромбоза на протезирана сърдечна клапа при пациенти с механични протези на сърдечните клапи, получаващи еноксапарин натрий за тромбопрофилактика. Смущаващи фактори, включващи подлежащо заболяване и недостатъчни клинични данни, ограничават възможността за оценка на тези случаи. Някои от тези случаи са бременни жени, при които тромбозата е довела до смърт на майката и плода.

*Бременни жени с механични протези на сърдечните клапи*

Приложението на еноксапарин натрий за тромбопрофилактика при бременни жени с механични протези на сърдечните клапи не е достатъчно проучено. При клинично проучване при бременни жени с механични сърдечни клапи, получаващи еноксапарин натрий (100 IU/kg два пъти дневно (1 mg/kg два пъти дневно)) с цел понижаване на риска от тромбоемболизя, при 2 от 8 жени са се образували тромби, довели до блокиране на клапата, което е довело до смърт на майката и плода. Има отделни постмаркетингови съобщения за клапна тромбоза при бременни жени с механични сърдечни клапи по време на прилагането на еноксапарин натрий за тромбопрофилактика. При бременните жени със сърдечни клапи, протезирани с механична протеза, може да има повишен риск от тромбоемболия.

Старческа възраст

Не се наблюдава тенденция към увеличаване на кървенето при хора в старческа възраст в профилактичния дозов диапазон. Пациентите в старческа възраст (особено пациенти на 80 и повече години) може да са изложени на повишен риск от усложнения, свързани с кървене, в терапевтичния дозов диапазон. Препоръчва се внимателно клинично проследяване и намаляване на дозата при пациенти на възраст над 75 години, лекувани за остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане е налице увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий, което повишава риска от кървене. При тези пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване като може да се обмисли и биологично проследяване чрез измерване на анти-Ха активността (вж. точки 4.2 и 5.2).
Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <15 ml/min) поради липса на данни при пази популация, извън показанието предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.
При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-30 ml/min), тъй като експозицията на еноксапарин натрий е значително повишена, се препоръчва корекция на дозата в терапевтичния и профилактичния дозов диапазон (вж. точка 4.2).
Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при чернодробно увреждане поради повишен потенциал за кървене. Коригирането на дозата на базата на проследяване на нивата на анти-Ха активността не е надеждно при пациенти с чернодробна цироза и не се препоръчва (вж. точка 5.2)

Ниско телесно тегло

При жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и мъже с ниско телесно тегло (<57 kg), е наблюдавано увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий при профилактични дози (некоригирани според теглото), което може да доведе до по-висок риск от кървене. Поради това, при такива пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване (вж. точка 5.2).

Пациенти със затлъстяване

Пациентите със затлъстяване са с повишен риск от тромбоемболия. Безопасността и ефикасността на профилактичните дози при пациенти със затлъстяване (BMI >30 kg/m$^2$) не са напълно определени и няма консенсус относно коригирането на дозата. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на тромбоемболия.

Хиперкалиемия

Хепарините могат да потиснат надбъбречната сексреция на алдостерон, което води до хиперкалиемия (вж. точка 4.8), особено при пациенти със захарен диабет, хронична бъбречна недостатъчност, предшестваща метаболитна ацидоза, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че повишават калия (вж. точка 4.5). Плазмените нива на калий трябва да се следят редовно, особено при пациенти, изложени на риск.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Остра генерализирана екзантематозна пустулоза

Във връзка с лечението с еноксапарин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) с неизвестна честота. Когато се предписва лекарството пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и трябва да бъдат наблюдавани внимателно за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи за тези реакции, прилагането на еноксапарин трябва да бъде спряно незабавно и трябва да се помисли за алтернативно лечение (при необходимост).

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо приложение не се препоръчва

*Лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точка 4.4)*

Препоръчително е, ако няма стриктни показания, лекарствените продукти, повлияващи хемостазата, да се прекратят преди започване на лечение с еноксапарин натрий. Ако комбинацията е показана, еноксапарин натрий трябва да се използва при внимателно клинично и лабораторно проследяване, ако е подходящо. Тук се включват лекарствени продукти като:

- салицилати за системно приложение, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и НСПВС, включително кеторолак,
- други тромболитици (напр. алтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа) и антикоагуланти (вж. точка 4.2).

Едновременна употреба с повишено внимание

Следните лекарствени продукти могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при повишено внимание:

- *Други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата, като например*:
  - инхибитори на тромбоцитната агрегация, включително ацетилсалицилова киселина, приложена с антиагрегантна доза (кардиопротекция), клопидогрел, тиклопидин и гликопротеин IIb/IIIa антагонисти, показани при остър коронарен синдром, поради риск от кървене.
  - декстран 40,
  - системни глюкокортикоиди.

- *Лекарствени продукти, повишаващи нивата на калий:*

Лекарствени продукти, които повишават серумните нива на калий, могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при внимателно клинично и лабораторно наблюдение (вж. точки 4.4 и 4.8).

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

При хора няма данни, че еноксапарин натрий преминава плацентарната бариера по време на втория и третия триместър от бременността. Няма информация за първия триместър. Проучванията при животни не показват данни за фетотоксичност или тератогенност (вж. точка 5.3). Данните при животни показват, че преминаването на еноксапарин натрий през плацентата е минимално.
Еноксапарин натрий трябва да се прилага по време на бременност, само ако е клинично необходимо.
Бременните жени, които получават еноксапарин натрий, трябва да се проследяват внимателно за признаци на кървене или прекомерна антикоагулация и трябва да бъдат предупредени относно риска от кървене. Като цяло наличните данни показват, че няма доказателства за повишен риск от кръвоизлив, тромбоцитопения или остеопороза в сравнение с риска, наблюдаван при жени, които не са бременни, освен този, който се наблюдава при бременни жени с изкуствени сърдечни клапи (вж. точка 4.4).

Ако се планира епидурална анестезия, се препоръчва лечението с еноксапарин натрий да се преустанови преди това (вж. точка 4.4).

Кърмене

Не е известно дали непроменените еноксапарин се екскретира в кърмата при хора. При плъхове в период на лактация, преминаването на еноксапарин или неговите метаболити в млякото е много ниско. Пероралната абсорбция на еноксапарин натрий е малко вероятна. Inhixa може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Няма клинични данни за еноксапарин натрий по отношение на фертилитета. Проучванията при животни не показват ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Еноксапарин натрий не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Еноксапарин натрий е оценен при повече от 15 000 пациенти, които са приемали еноксапарин натрий в клинични изпитвания. В това число са включени 1 776 за профилактика на ДВТ, след ортопедична или коремна операция при пациенти с риск от тромбоемболични усложнения; 1169 за профилактика на ДВТ при консервативно лекувани пациенти с остри заболявания и силно затруднена подвижност; 559 при лечение на дълбока венозна тромбоза със или без белодробна емболия; 1578 при лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец и 10 176 при лечение на остър STEMI.

Схемата на прилагане на еноксапарин натрий по време на тези клинични изпитвания варира в зависимост от показанията. Дозата на еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) s.c. веднъж дневно за профилактика на ДВТ след хирургична операция или при консервативно лекувани пациенти с остри заболявания и силно затруднено движение. При лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) със или без белодробна емболия (БЕ) пациентите, приемащи еноксапарин натрий, са получавали дози от 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа или 150 IU/kg (1,5 mg/kg) s.c. веднъж дневно. В клиничните изпитвания за лечение на нестабилна

стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец са прилагани дози 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа, а в клиничното проучване за лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента схемата на прилагане на еноксапарин натрий е 3000 IU (30 mg) i.v. болус, последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа.

Кръвоизливи, тромбоцитопения и тромбоцитоза са най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните изпитвания (вж. точка 4.4 и „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу).

Профилът на безопасност на еноксапарин за продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак е подобен на неговия профил на безопасност при лечение на ДВТ и БЕ.

Във връзка с лечението с еноксапарин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Други нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания и съобщавани по време на постмаркетинговия опит (*показва реакциите от постмаркетинговия опит), са подробно изброени по-долу.
Честотата е определена както следва: много чести (≥ 1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до 1/1 000); много редки (<1/10 000) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системо-органен клас, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

*Нарушения на кръвта и лимфната система*
Чести: кръвоизливи, хеморагична анемия*, тромбоцитопения, тромбоцитоза.
Редки: еозинофилия*
Редки: случаи на имуноалергична тромбоцитопения с тромбоза; при някои от тях тромбозата е усложнена с инфаркт на органи или исхемия на крайник (вж. точка 4.4).

*Нарушения на имунната система*
Чести: алергична реакция
Редки: анафилактични/анафилактоидни реакции, включително шок *

*Нарушения на нервната система*
Чести: главоболие*

*Съдови нарушения*
Редки: спинален хематом* (или невроаксиален хематом). Тези реакции са довели до различна степен на неврологично увреждане, включително продължителна или трайна парализа (вж. точка 4.4)

*Хепатобилиарни нарушения*
Много чести: повишение на чернодробните ензими (главно трансаминази > 3 три пъти горната граница на нормата)
Нечести: хепатоцелуларно чернодробно увреждане*,
Редки: холестатично чернодробно увреждане*

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*
Чести: уртикария, пруритус, еритема
Нечести: булозен дерматит
Редки: алопеция*

Редки: кожен васкулит*, кожна некроза*, обичайно възникващи на мястото на инжектиране (тези явления обикновено се предшестват от пурпура или инфилтрирани и болезнени еритематозни плаки).
Възли на мястото на инжектиране* (възпалителни възли, които не са кистозни образувания, изпълнени с еноксапарин). Те се разнасят след няколко дни и не трябва да са причина за прекратяване на лечението.
С неизвестна честота: Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*
Редки: остеопороза* след продължителна терапия (повече от 3 месеца)

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*
Чести: хематом на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, други реакции на мястото на инжектиране (напр. оток, кръвоизлив, свръхчувствителност, възпаление, уплътнение, болка или реакция)
Нечести: локално дразнене; кожна некроза на мястото на инжектиране

*Изследвания*
Редки: хиперкалиемия*(вж. точки 4.4 и 4.5).

Описание на избрани нежелани реакции

*Кръвоизливи*
Те включват масивни кръвоизливи, съобщени при 4,2 % от пациентите (хирургични пациенти). Някои от тези случаи са били летални. При хирургични пациенти хеморагичните усложнения се считат за сериозни, ако (1) кръвоизливът причинява значимо клинично събитие или (2) е придружен от намаляване на хемоглобина ≥ 2 g/dl или трансфузия на 2 или повече единици кръвни продукти. Ретроперитонеалните и вътречерепните кръвоизливи винаги се считат за сериозни.
Както и при другите антикоагуланти, кръвоизлив може да настъпи при наличие на съществуващи рискови фактори като: органични лезии със склонност към кървене, инвазивни процедури или едновременна употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точки 4.4 и 4.5).

| Системо-органен клас | Профилактика при хирургични пациенти | Профилактика при консервативно лекувани пациенти | Лечение при пациенти с ДВТ със или без БЕ | Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | Лечение при пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец | Лечение при пациенти с остър миокарден инфаркт със ST елевация |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* | *Много чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Редки:* **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а] | *Много чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Нечести:* **Вътречерепен кръвоизлив** **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести* [б]*:* **Кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Редки:* **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Нечести:* **Вътречерепен кръвоизлив** **Ретроперитонеален кръвоизлив** |

[а:] като хематом, екхимоза, различна от тази на инжекционното място, раневи хематом, хематурия, епистаксис и стомашно-чревен кръвоизлив.
[б]: честота въз основа на ретроспективно проучване на регистър, включващ 3526 пациенти (вж. точка 5.1)

*Тромбоцитопения и тромбоцитоза (вж. точка 4.4, Проследяване броя на тромбоцитите)*

| Системо-органен клас | Профилактика при хирургични пациенти | Профилактика при консервативно лекувани пациенти | Лечение при пациенти с ДВТ с или без БЕ | Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | Лечение на пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец | Лечение при пациенти с остър миокарден инфаркт с ST елевация |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* | *Много чести:* **Тромбоцитоза**[б]<br><br>*Чести:* **Тромбоцитопения** | *Нечести:* **Тромбоцитопения** | *Много чести:* **Тромбоцитоза**[б]<br><br>*Чести:* **Тромбоцитопения** | *С неизвестна честота:* **Тромбоцитопения** | *Нечести:* **Тромбоцитопения** | *Чести:* **Тромбоцитоза**[б] **Тромбоцитопения** *Много редки:* **Имуноалергична тромбоцитопения** |

[б:] Повишени тромбоцити >400 G/L

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на еноксапарин натрий при деца не са установени (вж. точка 4.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

### 4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

Случайното предозиране с еноксапарин натрий след интравенозно, екстракорпорално или подкожно приложение може да доведе до хеморагични усложнения. След перорален прием дори на високи дози, няма вероятност еноксапарин натрий да бъде абсорбиран.

Лечение

Антикоагулантните ефекти до голяма степен могат да бъдат неутрализирани чрез бавно интравенозно инжектиране на протамин. Дозата на протамин зависи от дозата на инжектирания еноксапарин натрий, 1 mg протамин неутрализира антикоагулантния ефект на 100 IU (1 mg) еноксапарин натрий, ако еноксапарин натрий е бил приложен през предходните 8 часа. Инфузия от 0,5 mg протамин за всеки 100 IU (1 mg) еноксапарин натрий може да се приложи, ако еноксапарин натрий е бил приложен повече от 8 часа преди прилагането на протамин, или ако се прецени, че е необходимо да се направи втора доза протамин. 12 часа след инжектирането на еноксапарин натрий може да не се наложи прилагането на протамин. Дори и при високи дози протамин обаче анти-Xa активността на еноксапарин натрий никога не се неутрализира напълно (най-много около 60%) (вж. информацията за предписване на протаминовите соли).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, хепаринова група. АТС код: B01A B05

Inhixa е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Фармакодинамични ефекти

Еноксапарин натрий е нискомолекулен хепарин (LMWH) със средно молекулно тегло около 4500 далтона, при който антитромбозните и антикоагулантни свойства на стандартния хепарин са разделени. Активното вещество е натриева сол.

В *in vitro* пречистена система, еноксапарин натрий притежава висока анти-Xa активност (приблизително 100 IU/mg) и ниска анти-IIa или антитромбинова активност (приблизително 28 IU/mg), със съотношение 3,6. Тези антикоагулантни свойства се медиират чрез анти-тромбин III (ATIII), което води до антитромбозна активност при хора.

Освен анти-Xa/IIa активност, допълнителни антитромбозни и противовъзпалителни свойства на еноксапарин са били установени при здрави хора и пациенти, както и при неклинични модели.

Това включва ATIII-зависимо инхибиране на други коагулационни фактори, като фактор VIIa, индукция на освобождаването на ендогенен инхибитор на пътя на тъканния фактор (TFPI), както и намалено освобождаване на фактора на von Willebrand (VWF) от съдовия ендотел в кръвообращението. Известно е, че тези фактори допринасят за цялостния антитромбозен ефект на еноксапарин натрий.
Когато се използва за профилактика, еноксапарин натрий не повлиява съществено aPTT. Когато се използва за лечение, aPTT може да бъде удължено до 1,5-2,2 пъти контролното време при максимална активност.

Клинична ефикасност и безопасност

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест, свързана с хирургична интервенция*

*Разширена профилактика на ВТЕ след ортопедична операция*
В двойносляпо проучване с разширена профилактика при пациенти, подложени на протезиране на тазобедрената става, 179 пациенти без венозна тромбоемболична болест, първоначално лекувани по време на хоспитализацията с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) подкожно, са рандомизирани след изписването на схема с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) (n=90) веднъж дневно, подкожно, или с плацебо (n=89) за период от 3 седмици. Честотата на ДВТ по време на разширена профилактика е значително по-ниска за еноксапарин натрий, в сравнение с плацебо, като не са били съобщени случаи на БЕ. Не е наблюдавано масивно кървене.
Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | **Еноксапарин натрий 4,000 IU (40 mg) веднъж дневно s.c. n (%)** | **Плацебо веднъж дневно s.c. n (%)** |
|---|---|---|
| **Всички пациенти на разширена профилактика** | 90 (100) | 89 (100) |
| **Общо ВТЕ** | 6 (6,6) | 18 (20,2) |
| • Общо ДВТ (%) | 6 (6,6)* | 18 (20,2) |
| • Проксимална ДВТ (%) | 5 (5,6)# | 7 (8,8) |
| *p-стойност спрямо плацебо = 0,008<br>#p-стойност спрямо плацебо = 0,537 | | |

Във второ двойносляпо проучване 262 пациенти без ВТЕ болест, подложени на протезиране на тазобедрената става, първоначално лекувани, по време на хоспитализацията, с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) подкожно, са рандомизирани след изписването на схема с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) (n=131) веднъж дневно, подкожно, или с плацебо (n=131) за период от 3 седмици. Подобно на първото проучване, честотата на ВТЕ по време на разширена профилактика е значително по-ниска за еноксапарин натрий, в сравнение с плацебо, за ВТЕ общо (еноксапарин натрий 21 [16%] спрямо плацебо 45 [34,4%]; p=0,001) и проксимална ДВТ (еноксапарин натрий 8 [6,1%] спрямо плацебо 28 [21,4%]; p=<0,001). Не е открита разлика в случаите на масивно кървене между еноксапарин натрий и групата на плацебо.

*Разширена профилактика на ДВТ след онкологична хирургия*
Двойносляпо, многоцентрово изпитване сравнява четириседмична и едноседмична схема на профилактика с еноксапарин натрий по отношение на безопасност и ефикасност при 332 пациенти, подложени на елективна операция за рак в коремната кухина или таза. Пациентите са получавали еноксапарин натрий (4000 IU (40 mg) s.c.) дневно за 6 до 10 дни и след това са рандомизирани да получават еноксапарин натрий или плацебо за още 21 дни. Извършена е билатерална венография между 25 и 31-ия ден, или по-рано, ако са настъпили симптоми на венозна тромбоемболия. Пациентите са проследени в продължение на три

месеца. Профилактиката с еноксапарин натрий за четири седмици след операция за рак на коремната кухина или таза значително намалява честотата на венографски потвърдена тромбоза, в сравнение с профилактика с еноксапарин натрий за една седмица. Честотата на венозна тромбоемболия в края на двойносляпата фаза е съответно 12,0 % (n=20) в плацебо групата и 4,8% (n=8) в групата на еноксапарин натрий; p=0,02. Тази разлика персистира на третия месец [13,8% спрямо 5,5% (n=23 спрямо 9), p=0,01]. Не са наблюдавани разлики в честотата на кървене или други усложнения по време на двойнослепия период или периода на проследяване.

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване и намалена подвижност*

В двойносляпо, многоцентрово, паралелногрупово проучване еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) или 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно е сравнен с плацебо при профилактика на ДВТ при консервативно лекувани пациенти с тежко ограничена подвижност по време на остро заболяване (определена като разстояние, изминато пеша <10 метра за ≤3 дни). Това проучване включва пациенти със сърдечна недостатъчност (Клас III или IV по NYHA), остра дихателна недостатъчност или усложнена хронична дихателна недостатъчност и остра инфекция, или остър ревматизъм, ако е свързан с поне един рисков фактор за ВТЕ (възраст ≥75 години, рак, предишна ВТЕ, затлъстяване, варикозни вени, хормонална терапия и хронична сърдечна или дихателна недостатъчност).
Общо 1102 пациенти са включени в проучването като 1 073 пациенти са лекувани. Лечението е продължило 6 до 14 дни (медиана на продължителност 7 дни). Когато се прилага с доза 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно, еноксапарин натрий намалява значително честотата на ВТЕ в сравнение с плацебо. Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | **Еноксапарин натрий 2 000 IU (20 mg) веднъж дневно SC n (%)** | **Еноксапарин натрий 4 000 IU (40 mg) веднъж дневно SC n (%)** | **Плацебо n (%)** |
|---|---|---|---|
| **Всички консервативно лекувани пациенти по време на остро заболяване** | 287 (100) | 291(100) | 288 (100) |
| **Общо ВТЕ (%)** | 43 (15,0) | 16 (5,5)* | 43 (14,9) |
| Общо ДВТ (%) | 43 (15,0) | 16 (5,5) | 40 (13,9) |
| Проксимална ДВТ (%) | 13 (4,5) | 5 (1,7) | 14 (4,9) |
| ВТЕ = венозни тромбобемболични събития, които включват ДВТ, БЕ и смърт, за която се счита, че има тромбоемболичен произход.<br>* p-стойност спрямо плацебо = 0,0002 | | | |

Приблизително 3 месеца след включването, честотата на ВТЕ остава значително по-ниска в групата на лечение с еноксапарин натрий 4 000 IU (40 mg), спрямо групата на лечение с плацебо.
Общата честотана кървене и честотата на масивно кървене са съответно 8,6% и 1,1% в групата на плацебо, 11,7% и 0,3% в групата на еноксапарин натрий 2 000 IU (20 mg) и 12,6% и 1,7% в групата на еноксапарин натрий 4 000 IU (40 mg).

*Лечение на ДВТ със или без БЕ*
В многоцентрово, паралелногрупово проучване 900 пациенти с остра ДВТ на долния крайник със или без БЕ са рандомизирани на стационарно (болнично) лечение с (i) еноксапарин

натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно SC, (ii) еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа s.c., или (iii) хепарин i.v. болус (5000 IU), последвано от продължителна инфузия (прилагана за постигане на aPTT от 55 до 85 секунди). Общо 900 пациенти са рандомизирани в проучването и всички пациенти са били лекувани. Всички пациенти са получавали също и варфарин натрий (дозата е коригирана в съответствие с протромбиновото време за постигане на INR от 2,0 до 3,0), като приложението е започнало до 72 часа от началото на лечението с еноксапарин натрий или стандартното лечение с хепарин и е продължило 90 дни. Лечението с еноксапарин натрий или стандартното лечение с хепарин е приложено за най-малко 5 дни, докато се постигне прицелна стойност на INR за варфарин натрий. Двете схеми с еноксапарин натрий са еквивалентни на стандартното лечение с хепарин по отношение на намаляването на риска от рецидивираща венозна тромбоемболия (ДВТ и/или БЕ). Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | **Еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно SC n (%)** | **Еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно SC n (%)** | **Хепарин коригирано въз основа на aPTT i.v. терапия n (%)** |
|---|---|---|---|
| **Всички лекувани пациенти с ДВТ със или без БЕ** | 298 (100) | 312 (100) | 290 (100) |
| **Общо ВТЕ (%)** | 13 (4,4)* | 9 (2,9)* | 12 (4,1) |
| Само ДВТ (%) | 11 (3,7) | 7 (2,2) | 8 (2,8) |
| Проксимална ДВТ (%) | 9 (3,0) | 6 (1,9) | 7 (2,4) |
| БЕ (%) | 2 (0,7) | 2 (0,6) | 4 (1,4) |
| ВТЕ = венозно тромбоемболично събитие (ДВТ и/или БЕ)<br>*95% доверителни интервали за разликите в лечението за общите събития на ВТЕ са:<br>- еноксапарин натрий веднъж дневно спрямо хепарин (-3,0 до 3,5)<br>- еноксапарин натрий на 12 часа спрямо хепарин (-4,2 до 1,7). | | | |

Честотата на масивно кървене е съответно 1,7% в групата на еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно, 1,3% в групата на еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно и 2,1% в групата на хепарин.

*Продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак*

При клинични изпитвания с ограничен брой пациенти съобщаваните честоти на поява на рецидивиращ ВТЕ при пациенти, лекувани с еноксапарин, прилаган веднъж или два пъти дневно в продължение на 3 до 6 месеца, изглеждат сравними с тези с варфарин.

Ефективността в реални условия е оценена в кохорта от 4451 пациенти със симптоматична ВТЕ и активен рак от мултинационалния регистър RIETE на пациенти с ВТЕ и други тромботични състояния. 3526 пациенти са получавали подкожно еноксапарин до 6 месеца и 925 пациенти са получавали тинзапарин или далтепарин подкожно. Сред 3526 пациенти, получаващи лечение с еноксапарин, 891 пациенти са лекувани с 1,5 mg/kg веднъж дневно като начална терапия и е прилаганопродължително лечение до 6 месеца (само веднъж дневно), 1854 пациенти са получавали първоначалнасхема 1,0 mg/kg два пъти дневно и продължително лечение до 6 месеца (два пъти дневно самостоятелно) и 687 пациенти са получавали 1,0 mg/kg два пъти дневно като първоначално лечение, последвано от 1,5 mg/kg веднъж дневно (два пъти дневно-веднъж дневно) като продължително лечение до 6 месеца.

Средната продължителност и медианата на продължителността на лечението до промяна на схемата са съответно 17 дни и 8 дни. Няма значителна разлика по отношение на честотата на рецидив на ВТЕ между двете групи на лечение (вж. таблицата), като еноксапарин отговаря на предварително определения критерий за неинфериорност 1,5 (HR, коригиран със съответните ковариати 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Няма статистически значима разлика между двете групи на лечение по отношение на относителния риск от масивен (фатален или нефатален) кръвоизлив и смърт поради всякакви причини (вж. таблицата).

**Таблица. Резултати за ефикасност и безопасност в проучването RIETECAT**

| **Резултат** | **Еноксапарин n=3526** | **Други НМХ n=925** | **Коригирани коефициенти на риск за еноксапарин/други НМХ [95% доверителен интервал]** |
|---|---|---|---|
| Рецидиви на ВТЕ | 70 (2,0%) | 23 (2,5%) | 0,817, [0,499-1,336] |
| Масивен кръвоизлив | 111 (3,1%) | 18 (1,9%) | 1,522, [0,899-2,577] |
| Немасивен кръвоизлив | 87 (2,5%) | 24 (2,6%) | 0,881, [0,550-1,410] |
| Обща смърт | 666 (18,9%) | 157 (17,0%) | 0,974, [0,813-1,165] |

По-долу е предоставен преглед на резултатите по схема на лечение, използвана в проучването RIETECAT сред пациентите, завършили 6-месечно лечение:

**Таблица. Резултати за период от 6-месеца при пациенти, завършили 6-месечно лечение, по различни схеми**

| **Резултат N (%) (95% CI)** | **Еноксапарин, всички схеми** | | | | | | **НМХ разрешен за употреба в ЕС** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Еноксапарин, всички схеми** | **Еноксапарин веднъж дневно** | **Еноксапарин два пъти дневно** | **Еноксапарин два пъти дневно към веднъж дневно** | **Еноксапарин веднъж дневно към два пъти дневно** | **Еноксапарин, повече от едно промиване** | |
| | N=1432 | N=444 | N=529 | N=406 | N=14 | N=39 | N=428 |
| Рецидиви на ВТЕ | 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%) |
| Масивен кръвоизлив (фатален или нефатален) | 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%) |
| Немасивни кръвоизливи с клинично значение | 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%) |
| Смърт поради всякакви | 666 (46,5%) (43,9%- | 175 (39,4%) (34,9%- | 323 (61,1%) (56,9%- | 146 (36,0%) (31,3%- | 6 (42,9%) (13,2%- | 16 (41,0%) (24,9%- | 157 (36,7%) (32,1%- |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| причини | 49,1%) | 44,0%) | 65,2%) | 40,6%) | 72,5%) | 57,2%) | 41,3%) |
| Фатална БЕ или смърт, свързана с фатален кръвоизлив | 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%) |
| *Всички данни с 95% CI | | | | | | | |

*Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST сегмента*

В голямо многоцентрово проучване 3171 пациенти, включени в острата фаза на нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец са рандомизирани да получават в комбинация с ацетилсалицилова киселина (100 до 325 mg веднъж дневно) еноксапарин натрий s.c. 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа или нефракциониран хепарин i.v., коригиран въз основа на aPTT. Пациентите са лекувани в болница за минимум 2 дни и максимум 8 дни, до постигане на клинично стабилизиране, реваскуларизационни процедури или изписване от болница. Пациентите са проследявани в продължение на 30 дни. В сравнение с хепарин, еноксапарин натрий значително намалява комбинираната честота на стенокардия, миокарден инфаркт и смърт, с намаление от 19,8 на 16,6% (16,2% намаление на относителния риск) на 14-ия ден. Това намаляване на комбинираната честота се поддържа след 30 дни (от 23,3 на 19,8%; намаление на относителния риск с 15%).
Няма значими разлики в честотата на масивни кръвоизливи, въпреки по-голямата честота на кръвоизлив на мястото на подкожно инжектиране.

*Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента*

В голямо многоцентрово проучване 20 479 пациенти със STEMI, подходящи за фибринолитична терапия, са рандомизирани да получават еноксапарин натрий като единичен i.v. болус 3000 IU (30 mg) плюс подкожна инжекция 100 IU/kg (1 mg/kg), последвана от подкожна инжекция на 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа или нефракциониран хепарин интравенозно, коригиран въз основа на aPTT, в продължение на 48 часа. Всички пациенти са лекувани също и с ацетилсалицилова киселина за минимум 30 дни. Стратегията за дозиране на еноксапарин натрий е коригирана при няколко пациенти с тежко бъбречно увреждане и при хора в старческа възраст най-малко 75 години. Подкожните инжекции на еноксапарин натрий са прилагани до изписване от болница или за максимален период от осем дни (което настъпи първо).
4716 пациенти са били подложени на перкутанна коронарна интервенция (PCI) като са получавали антитромбозна терапия със заслепен изпитван лекарствен продукт. Ето защо при пациентите на еноксапарин натрий PCI трябва да се извърши на фона на прилагане на еноксапарин натрий (без смяна) по схемата, установена в предишните проучвания, т.е. без прилагане на допълнителна доза, ако последното подкожно приложение е извършено по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, и с интравенозен болус 30 IU/ kg (0,3 mg/kg) еноксапарин натрий, ако последното подкожно приложение е извършено повече от 8 часа преди раздуването на балона.
Еноксапарин натрий, в сравнение с нефракциониран хепарин, значително намалява честотата на първичната крайна точка, която е съставна от смърт по всякаква причина, или миокарден реинфаркт в първите 30 дни след рандомизацията [9,9 % в групата на еноксапарин натрий, спрямо 12,0 % в групата на нефракциониран хепарин], с намаление на относителния риск със 17% ($p<0,001$).
Ползите от лечението с еноксапарин натрий, видими за редица резултати за ефикасност, настъпват на 48-ия час, когато е налице намаление с 35% на относителния риск от миокарден реинфаркт, в сравнение с лечението с нефракциониран хепарин ($p<0,001$).
Благоприятният ефект на еноксапарин натрий по отношение на първичната крайна точка се наблюдава във всички основни подгрупи, включително възраст, пол, локализация на инфаркта, анамнеза за диабет, анамнеза за предишен миокарден инфаркт, вид на приложения фибринолитик и време до лечение с изпитвания лекарствен продукт.

Наблюдава се значима полза от лечението с еноксапарин натрий, в сравнение с нефракциониран хепарин, при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция в рамките на 30 дни след рандомизацията (намаление на относителния риск с 23%), или които са лекувани консервативно (намаление на относителния риск с 15%, p=0,27 за взаимодействие).
Честотата на 30-дневната съставна крайна точка от смърт, миокарден реинфаркт или вътречерепен кръвоизлив (мярка за нетната клинична полза) е значимо по-ниска (p<0,0001) в групата на еноксапарин натрий (10,1%), в сравнение с групата на хепарин (12,2%), което представлява намаление на относителния риск със 17% в полза на лечението с еноксапарин натрий.
Честотата на масивно кървене на 30-ия ден е значително по-висока (p<0,0001) в групата на еноксапарин натрий (2,1%) спрямо групата на хепарин (1,4%). Наблюдавана е по-висока честота на стомашно-чревен кръвоизлив в групата на еноксапарин натрий (0,5%), в сравнение с групата на хепарин (0,1%), докато честотата на вътречерепен кръвоизлив е сходна в двете групи (0,8% с еноксапарин натрий спрямо 0,7% с хепарин).
Благоприятният ефект на еноксапарин натрий върху първичната крайна точка, наблюдаван по време на първите 30 дни се запазва за 12-месечния период на наблюдение.

*Чернодробно увреждане*

На базата на литературни данни, употребата на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) при пациенти с цироза (Child-Pugh клас B-C) изглежда е безопасна и ефективна за предотвратяване на тромбоза на порталната вена. Трябва да се отбележи, че литературните проучвания може да имат ограничения. Необходимо е повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане, тъй като тези пациенти имат повишен потенциал за кървене (вж. точка 4.4) и не са провеждани официални проучвания за установяване на дозата при пациенти с цироза (Child-Pugh клас A, B или C).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Общи характеристики

Фармакокинетичните показатели на еноксапарин натрий са изследвани предимно по отношение на времевата крива на плазмената анти-Xa активност, а също и на анти-IIa активността, при препоръчителните дозови интервали след еднократно и многократно подкожно приложение и след еднократно интравенозно приложение. Количественото определяне на анти-Xa и анти-IIa фармакокинетичното действие е извършено по валидирани амидолитични методи.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на еноксапарин натрий след подкожно инжектиране е приблизително100% въз основа на анти-Xa активността.

Могат да се използват различни дози, състави и схеми на прилагане.
Средната максимална плазмена анти-Xa активност се наблюдава 3 до 5 часа след подкожно инжектиране и достига приблизително 0,2, 0,4, 1,0 и 1,3 анти-Xa IU/ml след еднократно подкожно приложение на дози съответно 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg и 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg и 1,5 mg/kg).

Интравенозен болус 3000 IU (30 mg), последвано непосредствено от 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа осигурява начално максимално ниво на анти-Xa активност 1,16 IU/ml (n=16) и средна експозиция, съответстваща на 88% от нивата в стационарно състояние. Стационарно състояние се достига на втория ден от лечението.

След многократно s.c. приложение по схеми 4000 IU (40 mg) веднъж дневно и 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно при здрави доброволци, стационарно състояние се достига на 2-ия ден, със средно съотношение на експозицията около 15% по-високо от това след единична

доза. След многократно s.c. приложение по схема 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно, стационарно състояние се достига от 3-ия до 4-ия ден, със средна експозиция около 65% по-висока от тази след единична доза и средни максимални и най-ниски нива на анти-Xa активност съответно 1,2 и 0,52 IU/ml.

Инжекционен обем и доза с концентрация в диапазона 100-200 mg/ml не повлияват фармакокинетичните параметри при здрави доброволци.
Фармакокинетиката на еноксапарин натрий изглежда линейна в рамките на препоръчителния дозов диапазон. Интра- и интериндивидуалната вариабилност при пациентите е ниска. Не се наблюдава кумулиране след многократно s.c. приложение.

Плазмената анти-IIa активност след s.c. приложение е около десет пъти по-ниска от анти-Xa активността. Средна максимална анти-IIa активност се наблюдава приблизително 3 до 4 часа след подкожно инжектиране и достига 0,13 IU/ml и 0,19 IU/ml след многократно прилагане съответно на 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно и 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно.

Разпределение

Обемът на разпределение на анти-Xa активността на еноксапарин натрий е около 4,3 литра и е близък до обема на кръвта.

Биотрансформация

Еноксапарин натрий се метаболизира предимно в черния дроб посредством десулфатиране и/или деполимеризация до по-нискомолекулни частици със силно намален биологичен потенциал.

Елиминиране

Еноксапарин натрий е препарат с нисък клирънс със среден анти -Xa плазмен клирънс от 0,74 l/h след интравенозна инфузия на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) за 6 часа.
Елиминирането изглежда протича в една фаза, с полуживот около 5 часа след единична s.c. доза до около 7 часа след многократно прилагане.
Бъбречният клирънс на активните фрагменти представлява около 10% от приложената доза и общата бъбречна екскреция на активните и неактивните фрагменти е 40% от дозата.

Специални популации

*Старческа възраст*
Въз основа на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ, кинетичният профил на еноксапарин натрий не се различава при лица в старческа възраст, в сравнение с по-млади индивиди в случаите, когато бъбречната функция е нормална. Тъй като обаче, се знае че бъбречната функция намалява с възрастта, пациентите в старческа възраст могат да имат намалено елиминиране на еноксапарин натрий (вж. точки 4.2 и 4.4).

*Чернодробно увреждане*
В едно проучване, проведено при пациенти с напреднала цироза, лекувани с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно, намаляването на максималната анти-Xa активност е свързано с увеличаване на тежестта на чернодробното увреждане (оценено чрез категориите по Child-Pugh). Това намаление се дължи главно на намаляване на нивото на ATIII като вторична проява на намалена синтеза на ATIII при пациенти с чернодробно увреждане.

*Бъбречно увреждане*
Наблюдава се линейна връзка между анти-Xa плазмения клирънс и креатининовия клирънс в стационарно състояние, което показва намален клирънс на еноксапарин натрий при пациенти с намалена бъбречна функция. Експозицията, свързана с анти-Xa активността, представена чрез AUC в стационарно състояние, е незначително повишена при леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) и умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) бъбречно увреждане след многократно

подкожно приложение на дози от 4000 IU (40 mg) веднъж дневно. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min), AUC в стационарно състояние е значително повишена, средно с 65% след многократно s.c. прилагане на дози от 4000 IU (40 mg) веднъж дневно (вж. точки 4.2. и 4.4).

*Хемодиализа*
Фармакокинетиката на еноксапарин натрий изглежда сходна с тази при контролната популация след единична интравенозна доза от 25 IU, 50 IU или 100 IU/kg (0,25, 0,50 или 1,0 mg/kg), но AUC е два пъти по-голяма от тази при контролната популация.

*Тегло*
След многократно s.c. приложение на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно, средната AUC за анти-Ха активността е незначително по-голяма в стационарно състояние при здрави доброволци със затлъстяване (BMI 30-48 kg/m$^2$), в сравнение с контролна група индивиди без затлъстяване, докато нивото на максималната плазмена анти-Ха активност не се повишава. При затлъстели индивиди при подкожно приложение е налице по-нисък клирънс, коригиран според теглото.

Установено е, че когато се прилага некоригирана според теглото доза, след единична подкожна доза от 4000 IU (40 mg), експозицията, свързана с анти-Ха активността, е с 52% по-висока при жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и с 27% по-висока при мъже с ниско телесно тегло (<57 kg) в сравнение с контролна група индивиди с нормално телесно тегло (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между еноксапарин натрий и тромболитици, когато се прилагат едновременно.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Освен антикоагулантните ефекти на еноксапарин натрий, няма данни за нежелани реакции при 15 mg/kg/ден в хода на 13-седмични проучвания за токсичност при s.c. приложение при плъхове и кучета и при 10 mg/kg/ден при 26-седмични проучвания за токсичност при s.c. и i.v. приложение при плъхове и маймуни.

Еноксапарин натрий не е показал мутагенност при *in vitro* тестове, включително теста на Ames, тест за мутации в миши лимфомни клетки и няма кластогенно действие въз основа на *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити, както и при *in vivo* тест за хромозомни аберации в костен мозък на плъхове.

Проучвания, проведени при бременни плъхове и зайци с еноксапарин натрий със s.c. дози до 30 mg/kg/ден два пъти дневно не показват данни за тератогенни ефекти или фетотоксичност. Доказано е, че еноксапарин натрий не повлиява фертилитета или репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при s.c. дози до 20 mg/kg/ден.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

s..c. инжекция
Да не се смесва с други лекарствени продукти.

i.v. (болус) инжекция (само при остър миокарден инфаркт с ST-елевация)

Еноксапарин натрий може да се прилага безопасно с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 5% инжекционен разтвор (вж. точка 4.2).

## 6.3 Срок на годност

Предварително напълнена спринцовка

3 години

Разреден лекарствен продукт с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции

8 часа

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да не се замразява.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,8 ml разтвор в:
- градуирана спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител на иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, с червено полипропиленово бутало. Спринцовките могат да бъдат допълнително оборудвани с предпазно устройство срещу убождане с иглата след инжектиране или ръчен предпазител на иглата; или
- градуирана спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител на иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, със бяло поликарбонатно бутало. Спринцовките могат да бъдат допълнително оборудвани с предпазно устройство UltraSafe Passive срещу убождане с иглата след инжектиране.

Опаковки по:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 или 50 предварително напълнени спринцовки
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 или 50 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата
- 6, 10, 12, 20, 24 или 50 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
- 2 или 10 предварително напълнени спринцовки с пасивен предпазител UltraSafe Passive

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

## УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА: ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

Как сами да си поставите инжекцията с Inhixa с предварително напълнена спринцовка без предпазител на иглата

Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***

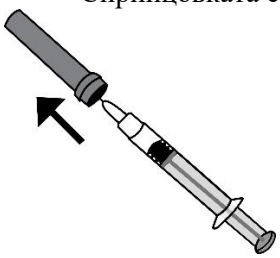
- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния вид на продукта.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната на лявата страна на корема си. Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция с Inhixa***

**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеално за случая е в шезлонг, фотьойл или легло подпрени с възглавници за повдигане.
**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема в зависимост от това, къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Внимателно извадете от кутията пластмасовия блистера, в който се намира предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.
**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

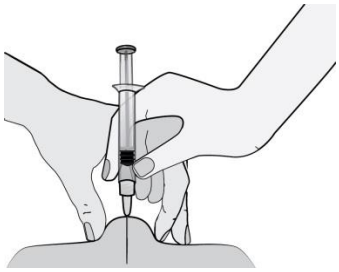


**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили предпазителя, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл от 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така ще се инжектира лекарственият продукт в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън.

**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни, изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Как сами да си поставите инжекция Inhixa с предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата

Вашата предварително напълнената спринцовка има прикрепен предпазител, за да Ви предпази от нараняване от иглата.
Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***
- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния вид на продукта.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Този

лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***

**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.

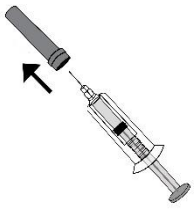
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеално е да седите в шезлонг, фотьойл или в легло, подпрени с възглавници за повдигане.

**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.

**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

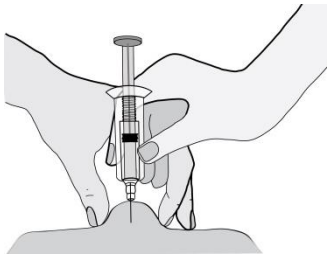


**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили предпазителя, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

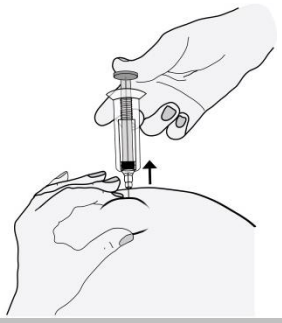
Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



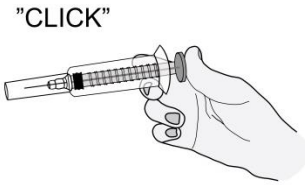
**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарственият продукт ще се инжектира в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън. Не отпускайте натиска върху буталото!



**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Натиснете силно буталото на спринцовката. Предпазното устройство за иглата, под формата на пластмасов цилиндър, автоматично ще покрие цялата игла.




**11)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни, изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Как сами да си поставите инжекция Inhixa с предварително напълнена спринцовка с пасивен предпазител UltraSafe

Вашата предварително напълнената спринцовка има прикрепен предпазно устройство срещу UltraSafe Passive, за да Ви предпази от нараняване от иглата.
Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***
- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния му вид.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***

**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.

**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеално за случая е да седите в шезлонг, фотьойл или в леглото, подпрени с възглавници за повдигане.

**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията блистера с предвартилено напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.

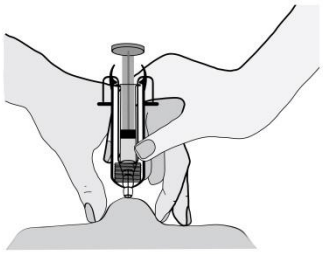
**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили капачето, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

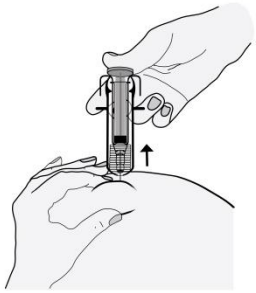
Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарственият продукт ще попадне в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън. Не отпускайте натиска върху буталото!



**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Освободете буталото и позволете на спринцовката да се придвижи нагоре, докато иглата
се обезопаси и заключи на място.

**11)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни, изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Как сами да си поставите инжекция Inhixac предварително напълнена инжекция с ръчно активиращ се предпазител

Вашата предварително напълнената спринцовка има прикрепен предпазител, за да Ви предпази от нараняване от иглата.
Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***

- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния вид на продукта.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***

**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.

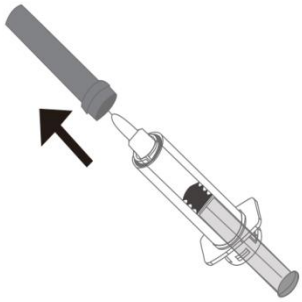
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеални за случая са шезлонг, фотьойл или легло с възглавници за повдигане.

**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията блистера с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.

**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

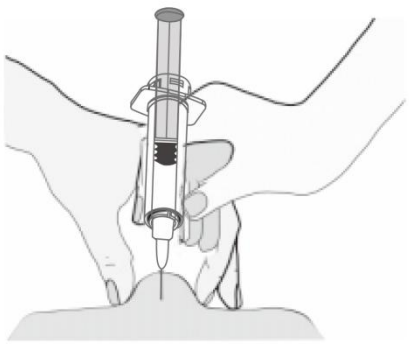


**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили капачето, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.

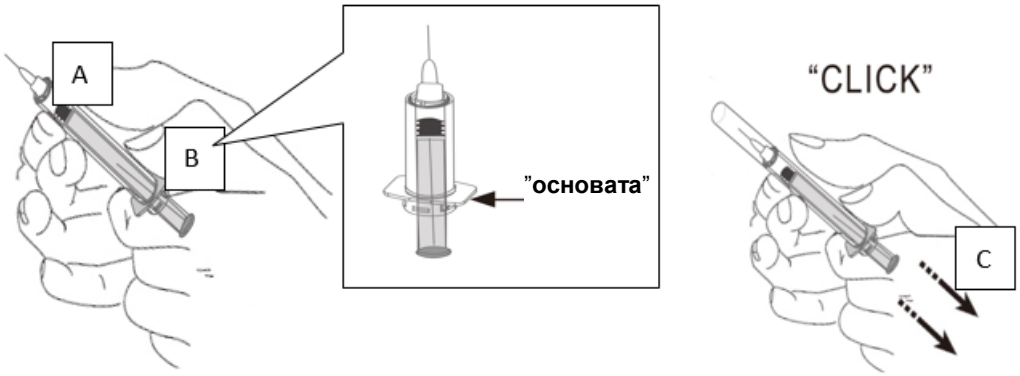


**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарственият продукт ще се инжектира в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън. Не отпускайте натиска върху буталото!

**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Дръжте здраво тубата на спринцовката с една ръка (A). С другата ръка задръжте основата, „крилата“ на спринцовката (B) и издърпайте основата, докато чуете щракащ звук (C). Сега използваната игла е напълно защитена




**11)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни,изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам
Нидерландия

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1132/007
EU/1/16/1132/008

EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029
EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/039
EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093
EU/1/16/1132/103
EU/1/16/1132/104
EU/1/16/1132/105
EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15/09/2016
Дата на последно подновяване: 26/08/2021

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

10 000 IU/ml (100 mg/ml) инжекционен разтвор

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа еноксапарин натрий (enoxaparin sodium) 10000 IU анти-Ха активност (еквивалентни на 100 mg) в 1 ml вода за инжекции.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Еноксапарин натрий е биологично вещество, получено чрез алкална деполимеризация на хепарин бензилов естер, получен от свинска чревна лигавица.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция)
Бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Inhixa е показан при възрастни за:
Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск, по-специално такива, които са подложени на ортопедична операция или обща хирургия, включително онкологична операция.
Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване (например остра сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, тежки инфекции, ревматични заболявания) и намалена подвижност, с повишен риск от венозна тромбоемболия
Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ), с изключение на БЕ, която изисква тромболитична терапия или хирургично лечение.
РазширеноПродължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТDVT) и белодробна емболия (РЕБЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак.
Предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.
Остър коронарен синдром:

- Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента, в комбинация с ацетилсалицилова киселина перорално (NSTEMI).
- Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI), включително пациенти, които трябва да бъдат лекувани медикаментозно или с последваща перкутанна коронарна интервенция (PCI).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск*

Индивидуалният тромбоемболичен риск при пациентите може да се изчисли с помощта на валидиран модел за стратификация на риска.

При пациенти с умерен риск от тромбоемболия, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 2000 IU (20 mg) веднъж дневно, приложени чрез подкожна (s.c.) инжекция. При операции с умерен риск, предоперативното започване на приложението (2 часа преди хирургичната интервенция) на 2000 IU (20 mg) еноксапарин натрий е с доказана ефикасност и безопасност.

При пациенти с умерен риск, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи за минимален период от 7-10 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвижване). Профилактиката трябва да продължи, докато пациентът вече не е със значително намалена подвижност.

При пациенти с висок риск от тромбоемболия, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно, приложени чрез s.c. инжекция, като за предпочитане се започне 12 часа преди операцията. Ако има нужда от започване на предоперативната профилактика с еноксапарин натрий по-рано от 12 часа (напр. високорискови пациенти в очакване на отложена ортопедична операция), последната инжекция трябва да се приложи не по-късно от 12 часа преди операцията и да се възобнови 12 часа след операцията.

- При пациенти, подложени на голяма ортопедична операция, се препоръчва удължаване на антитромбозната профилактика до 5 седмици.
- При пациенти с висок риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ), подложени на коремна или тазова операция поради карцином, се препоръчва удължаване на антитромбозната профилактика до 4 седмици.

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти*

Препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно чрез s.c. инжекция. Лечението с еноксапарин натрий се назначава за минимум 6 до 14 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвижване) на пациента. Не е установена полза от лечение за повече от 14 дни.

*Лечение на ДВТ със или без БЕ*

Еноксапарин натрий трябва да се приложи s.c. като инжекция от 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно или инжекция от 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно.

Схемата трябва да бъде избрана от лекаря на базата на индивидуална оценка, включително оценка на риска от тромбоемболия и риска от кървене. Схемата от 150 IU/kg (1,5 mg/kg), приложени веднъж дневно, трябва да се използва при пациенти без усложнения, с нисък риск от рецидив на ВТЕ. Схемата от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложени два пъти дневно, трябва да се използва при всички други пациенти, като тези със затлъстяване, със симптоматична БЕ, карцином, рецидивираща ВТЕ или проксимална венозна тромбоза (на илиачната вена).

Лечението с еноксапарин натрий обикновено се назначава за период средно 10 дни. Когато е подходящо, трябва да се започне перорална антикоагулантна терапия (вж. “Преминаване от еноксапарин натрий на перорални антикоагуланти“ в края на точка 4.2).

При продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак лекарите трябва внимателно да преценят индивидуалните рискове от тромбоемболия и кървене при пациента. Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg), прилагана два пъти дневно чрез подкожни инжекции в продължение на 5 до 10 дни, последвано от 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно подкожно инжектиране в продължение на до 6 месеца. Ползата от продължителната антикоагулантна терапия трябва да бъде оценена повторно след 6 месеца лечение.

*Предотвратяване на образуването на тромби по време на хемодиализа*

Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg) еноксапарин натрий.
При пациенти с висок риск от кървене, дозата трябва да се намали до 50 IU/kg (0,5 mg/kg) за двоен съдов достъп или 75 IU/kg (0,75 mg/kg) за единичен съдов достъп.

По време на хемодиализа еноксапарин натрий трябва да се инжектира в артериалната кръвна линия в началото на диализната сесия. Ефектът на тази доза обикновено е достатъчен за сесия от 4 часа; ако обаче се открият фибринови пръстени, например след по-дълга от нормалното сесия, може да се приложи допълнителна доза от 50 IU до 100 IU/kg (0,5 до 1 mg/kg).

Липсват данни при пациенти, които използват еноксапарин натрий за профилактика или лечение и по време на хемодиализни сесии.

*Остър коронарен синдром: лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента*
Препоръчителната доза еноксапарин натрий за лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI е 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа чрез s.c. инжекция, приложена в комбинация с антитромбоцитна терапия. Лечението трябва да се приложи за най-малко 2 дни и да продължи до постигане на клинично стабилизиране. Обичайната продължителност на лечение е от 2 до 8 дни.

Ацетилсалицилова киселина се препоръчва при всички пациенти без противопоказания, при начална перорална натоварваща доза от 150–300 mg (при нелекувани с ацетилсалицилова киселина пациенти) и поддържаща доза от 75–325 mg/ден дългосрочно, независимо от стратегията на лечение.

За лечение на остър STEMI препоръчителната доза еноксапарин натрий е единична интравенозна (i.v.) болус инжекция от 3000 IU (30 mg) плюс доза от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена s.c., последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена s.c. на всеки 12 часа (максимално 10 000 IU (100 mg) за всяка от първите две s.c. дози). Едновременно трябва да се приложи подходяща антитромбоцитна терапия, например ацетилсалицилова киселина перорално (75 mg до 325 mg веднъж дневно), освен ако няма противопоказания. Препоръчителната продължителност на лечение е 8 дни, или до изписване от болницата, което се случи първо. Когато се прилага в комбинация с тромболитично средство (фибрин-специфично или не фибрин-специфично), еноксапарин натрий трябва да се приложи от 15 минути преди до 30 минути след началото на фибринолитичната терапия.

- За дозиране при пациенти на възраст ≥ 75 години вижте точка „Старческа възраст”.
- При пациенти, лекувани с PCI, ако последната s.c. доза еноксапарин натрий е приложена по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, не е необходима допълнителна доза. Ако последното s.c. приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона, трябва да се приложи интравенозен болус еноксапарин натрий 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Специални популации

*Педиатрична популация*
Безопасността и ефикасността на еноксапарин натрий при педиатричната популация не са установени.

*Старческа възраст*

За всички показания, с изключение на STEMI, не е необходимо намаляване на дозата при пациенти в старческа възраст, освен ако бъбречната функция не е нарушена (вж. по-долу „бъбречно увреждане“ и точка 4.4).
За лечение на остър STEMI при пациенти в старческа възраст ≥75 години не трябва да се прилага начална интравенозна болус доза. Трябва да се започне със 75 IU/kg (0,75 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа (максимална доза 7500 IU (75 mg) само за всяка от първите две s.c. дози, последвано от 75 IU/kg (0,75 mg/kg) s.c. за останалите дози). За дозиране при пациенти в

старческа възраст с нарушена бъбречна функция вижте по-долу „бъбречно увреждане“ и точка 4.4.

*Чернодробно увреждане*
Има ограничени данни при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 5.1 и 5.2) и е необходимо повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 4.4).

*Бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2)*
*Тежко бъбречно увреждане*
Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <15 ml/min) поради липса на данни при тази популация извън показанието предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.

Таблица за дозиране при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс [15-30] ml/min):

| Показание | Схема на прилагане |
|---|---|
| Профилактика на венозна тромбоемболична болест | 2000 IU (20 mg) s.c. веднъж дневно |
| Лечение на ДВТ и БЕ | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. веднъж дневно |
| Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно веднъж дневно |
| Лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. веднъж дневно |
| Лечение на остър STEMI (пациенти на възраст под 75 години) | 1 x 3000 IU (30 mg) i.v. болус плюс 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. и след това 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. на всеки 24 часа |
| Лечение на остър STEMI (пациенти на възраст над 75 години) | Без начална i.v. болус доза, 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. и след това 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. на всеки 24 часа |

Препоръчаните корекции на дозата не се отнасят за показанието при хемодиализа.

*Умерено и леко бъбречно увреждане*
Въпреки че не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане, препоръчва се да се извършва внимателно клинично проследяване.

Начин на приложение
Inhixa не е предназначен за интрамускулно приложение и не трябва да се прилага по този начин.

При профилактика на венозна тромбоемболична болест след хирургична интервенция, лечение на ДВТ и БЕ, продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак, лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI, еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез s.c. инжекция.

- При остър STEMI, лечението трябва да се започне с единична i.v. болус инжекция, незабавно последвана от s.c. инжекция.
- За предотвратяване образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа, се прилага през артериалната линия на диализния кръг.

Предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба е готова за незабавна употреба.

Препоръчва се използване на туберкулинова спринцовка, или еквивалентна на нея, когато се използват ампули или многодозови флакони, за да се осигури точно изтегляне на подходящия обем от лекарствения продукт.

*Техника на подкожно инжектиране*

За предпочитане е инжектирането да се извършва при легнало положение на пациента. Еноксапарин натрий се прилага чрез дълбоко s.c. инжектиране.

При използване на предварително напълнените спринцовки въздушното мехурче не трябва да се изгонва от спринцовката преди инжектиране, за да избегнете загуба на част от лекарствения продукт. Когато количеството от лекарствения продукт, което трябва да се инжектира, трябва да се коригира въз основа на телесното тегло на пациента, използвайте градуираните предварително напълнени спринцовки за да достигнете необходимия обем чрез изхвърляне на излишъка преди инжектиране. Моля, имайте предвид, че в някои случаи не е възможно да се постигне точната доза поради деленията на спринцовката и в такъв случай обемът се закръгля до най-близкото деление.

Приложението трябва да се извършва при редуване на лявата и дясната антеролатерална или постеролатерална част на коремната стена.

Иглата трябва да се въвежда в цялата си дължина вертикално в кожна гънка, внимателно прихванатата между палеца и показалеца. Кожната гънка не трябва да се освобождава до завършване на инжектирането. След приложение мястото на инжектиране не трябва да се разтрива.

Забележка за предварително напълнените спринцовки с автоматична обезопасяваща система: Обезопасяващата система се задейства в края на инжектирането (вж. указанията в точка 6.6).

В случай на самостоятелно приложение, пациентите трябва да бъдат съветвани да спазват указанията, дадени в листовката, включена в опаковката на този лекарствен продукт.

*Интравенозна (болус) инжекция (само за показанието остър STEMI)*

При остър STEMI лечението трябва да започне с единична i.v. болус инжекция, незабавно последвана от s.c. инжекция.
За i.v. инжекция може да се използва многодозов флакон или предварително напълнена спринцовка.
Еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез интравенозна система. Не трябва да се смесва или прилага едновременно с други лекарствени продукти. За да се избегне възможно смесване на еноксапарин натрий с други лекарствени продукти, избраният i.v. достъп трябва да се промива с достатъчно количество разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции преди и след i.v. болус приложение на еноксапарин натрий за промиване на порта на лекарствения продукт. Еноксапарин натрий може да се прилага безопасно с обикновен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции.

*Начален болус 3000 IU (30 mg)*
За началния болус 3000 IU (30 mg) с използване на градуирана предварително напълнена спринцовка еноксапарин натрий, излишният обем трябва да се отстранява, за да останат само 3000 IU (30 mg) в спринцовката. Дозата от 3000 IU (30 mg) може да се инжектира директно в i.v. система.

*Допълнителен болус за PCI, когато последното s.c. приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона.*
При пациенти, лекувани с перкутанна коронарна интервенция (PCI), трябва да се приложи допълнителен i.v. болус 30 IU/kg (0,3 mg/kg), ако последното s.c. приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона.

За да се осигури точност на малкия обем, който трябва да се инжектира, препоръчително е лекарственият продукт да се разреди до 300 IU/ml (3 mg/ml).
За да се получи разтвор 300 IU/ml (3 mg/ml) с помощта на 6000 IU (60 mg) предварително напълнена спринцовка енапарин натрий, препоръчително е да се използва 50 ml инфузионен сак (т.е. или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции), както следва:
Изтеглете 30 ml от инфузионния сак със спринцовка и изхвърлете течността. Инжектирайте цялото съдържание на 6000 IU (60 mg) еноксапарин натрий предварително напълнена спринцовка в 20-те ml, останали в сака. Внимателно смесете съдържанието на сака. Изтеглете необходимия обем разреден разтвор със спринцовка за приложение в i.v. система.

След като разреждането приключи, обемът за инжектиране може да се изчисли по следната формула [обем разреден разтвор (ml) = тегло на пациента (kg) x 0,1] или с помощта на таблицата по-долу. Препоръчва се разреждането да се извърши непосредствено преди употреба.

Обем, който да се инжектира през i.v. система след приключване на разреждането при количество на активното вещество 300 IU (3 mg)/ml.

| Тегло | Необходима доза 30 IU/kg (0,3 mg/kg) | | Обем, който да се инжектира след разреждане до крайно количество на активното вещество 300 IU (3 mg)/ml |
|---|---|---|---|
| **[kg]** | **IU** | **[mg]** | **[ml]** |
| 45 | 1350 | 13,5 | 4,5 |
| 50 | 1500 | 15 | 5 |
| 55 | 1650 | 16,5 | 5,5 |
| 60 | 1800 | 18 | 6 |
| 65 | 1950 | 19,5 | 6,5 |
| 70 | 2100 | 21 | 7 |
| 75 | 2250 | 22,5 | 7,5 |
| 80 | 2400 | 24 | 8 |
| 85 | 2550 | 25,5 | 8,5 |
| 90 | 2700 | 27 | 9 |
| 95 | 2850 | 28,5 | 9,5 |
| 100 | 3000 | 30 | 10 |
| 105 | 3150 | 31,5 | 10,5 |
| 110 | 3300 | 33 | 11 |
| 115 | 3450 | 34,5 | 11,5 |
| 120 | 3600 | 36 | 12 |
| 125 | 3750 | 37,5 | 12,5 |
| 130 | 3900 | 39 | 13 |
| 135 | 4050 | 40,5 | 13,5 |
| 140 | 4200 | 42 | 14 |
| 145 | 4350 | 43,5 | 14,5 |
| 150 | 4500 | 45 | 15 |

*Инжектиране в артериална линия*

За предотвратяване образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа се прилага през артериалната линия на диализния кръг.

*Преминаване от еноксапарин натрий на перорални антикоагуланти*

*Преминаване от еноксапарин натрий на витамин К антагонисти (VKA)*
Клиничното проследяване и лабораторните изследвания [протромбиново време, изразено като Международно нормализирано съотношение (INR)] трябва да бъдат засилени, за да се проследява ефекта от VKA.
Тъй като има интервал преди VKA да достигне своя максимален ефект, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи при постоянна доза толкова дълго, колкото е необходимо, за да се поддържа INR в рамките на желания терапевтичен диапазон за показанието при два последователни теста.
При пациенти, които в момента получават VKA, VKA трябва да се прекрати и първата доза еноксапарин натрий трябва да се приложи, когато INR падне под терапевтичния диапазон.

*Преминаване от еноксапарин натрий на директни перорални антикоагуланти (DOAC)*
При пациенти, които в момента получават еноксапарин натрий, еноксапарин натрий трябва да се прекрати и да се започне DOAC 0 до 2 часа преди времето за следващото планирано приложение на еноксапарин натрий, съгласно КХП на DOAC.
При пациенти, които в момента получават DOAC, първата доза еноксапарин натрий трябва да се приложи в момента, когато трябва да се приеме следващата доза DOAC.

*Приложение при спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция*

Ако лекарят реши да приложи антикоагулация в условията на епидурална или спинална анестезия/аналгезия или лумбална пункция, се препоръчва внимателно неврологично проследяване поради риска от невроаксиални хематоми (вж. точка 4.4).

- *При дози, използвани за профилактика*
  Трябва да се спазва интервал без пунктиране с продължителност най-малко 12 часа между последната инжекция еноксапарин натрий при профилактични дози и поставянето на игла или катетър.
  При продължителни техники трябва да се спазва подобно интервал, или да се изчака най-малко 12 часа преди свалянето на катетъра.
  При пациенти с креатининов клирънс [15-30] ml/min, трябва да се обмисли удвояване на времето за пункция/поставяне на катетъра или свалянето му до най-малко 24 часа.
  2-часовото предоперативно започване на еноксапарин натрий 2 000 IU (20 mg) не е съвместимо с невроаксиална анестезия.
- *При дози, използвани за лечение*
  Трябва да се спазва интервал без пунктиране с продължителност най-малко 24 часа между последната инжекция еноксапарин натрий при терапевтични дози и поставянето на игла или катетър (вж. също точка 4.3).
  При продължителни техники трябва да се спазва подобно отлагане от 24 часа преди свалянето на катетъра.
  При пациенти с креатининов клирънс [15-30] ml/min, трябва да се обмисли удвояване на времето за пункция/поставяне на катетъра, или сваляне до най-малко 48 часа.
  Пациентите, които получават дози два пъти дневно (напр. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) два пъти дневно, или 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно) трябва да пропуснат втората доза еноксапарин натрий, за да се има достатъчен интервал преди поставяне или сваляне на катетъра.

В тези времеви точки има все още откриваеми нива на анти-Ха активност и тези интервали не са гаранция, че ще се избегне образуването на невроаксиален хематом.
Също така трябва да се има предвид да не се използва еноксапарин натрий най-малко 4 часа след спинална/епидурална пункция или след свалянето на катетъра. Отлагането трябва да се базира на оценка на съотношението полза/риск, като се вземе предвид както рискът от тромбоза, така и рискът от кървене в условията на процедурата и рисковите фактори при пациента.

## 4.3 Противопоказания

Еноксапарин натрий е противопоказан при пациенти със:

- Свръхчувствителност към еноксапарин натрий, хепарин или производните му, включително други нискомолекулни хепарини (LMWH), или към някоя от останалите съставки, изброени в точка 6.1;
- Аназнеза за имуномедиирана, хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) през последните 100 дни или наличие на антитела в циркулацията (вж. също точка 4.4);
- Клинично значимо активно кървене и състояния, свързани с висок риск от кръвоизлив, включително скорошен хеморагичен инсулт, стомашно-чревна язва, наличие на злокачествено новообразуване с висок риск от кървене, скорошна мозъчна, спинална или офталмологична операция, доказани или предполагаеми варици на хранопровода, артериовенозни малформации, съдови аневризми или сериозни интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии;

- Спинална или епидурална анестезия или локорегионална анестезия, когато еноксапарин натрий е използван за лечение в последните 24 часа (вж. точка 4.4).

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Нискомолекулните хепарини (НМХ) са биологични лекарствени продукти. За да се подобри проследимостта на биологични лекарствени продукти нието партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи

Еноксапарин натрий не може да се използва взаимнозаменяемо (единица за единица) с други нискомолекулни хепарини (LMWHs). Тези лекарствени продукти се различават по процес на производство, молекулно тегло, специфична анти-Ха и анти-IIа активност, единици, дозировка и клинична ефикасност и безопасност. Това води до разлики във фармакокинетиката и съответната биологична активност (напр. антитромбинова активност и тромбоцитни взаимодействия). Ето защо е необходимо специално внимание и спазване на указанията за употреба, специфични за всеки отделен лекарствен продукт.

Анамнеза за хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) (>100 дни)

Употребата на еноксапарин натрий при пациенти с анамнеза за имуномедиирана HIT през последните 100 дни или при наличие на антитела в циркулацията е противопоказана (вж. точка 4.3). Антителата в циркулацията може да персистират няколко години.
Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза (>100 дни) за хепарин-индуцирана тромбоцитопения без антитела в циркулацията Решението да се използва еноксапарин натрий в такъв случай трябва да се вземе само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след като са обсъдени алтернативни лечения, различни от хепарин (напр. данапароид натрий или лепирудин).

Проследяване броя на тромбоцитите

При пациенти с рак с брой тромбоцити под 80 G/l може да се помисли за антикоагулантно лечение само като се разгледа всеки случай поотделно и се препоръчва внимателно наблюдение.

Риск от антитяло-медиирана хепарин-индуцирана тромбоцитопения е налице и при нискомолекулните хепарини (LMWHs). Ако възникне тромбоцитопения, тя обикновено се явява между 5-ия и 21-ия ден след началото на лечението с еноксапарин натрий.
Рискът от HIT е по-голям при постоперативни пациенти, най-вече след сърдечна операция, и при пациенти с рак.
Поради това се препоръчва да се изследва броят на тромбоцитите преди започването на терапията с еноксапарин натрий и след това редовно в хода на лечението.
Ако има клинични симптоми, насочващи към HIT (нов епизод на артериална и/или венозна тромбоемболия, болезнени кожни лезии на мястото на инжектиране, алергични или анафилактични реакции по време на лечението), броят на тромбоцитите трябва да се измери.
Пациентите трябва да са наясно, че може да се появят такива симптоми и ако това се случи, те трябва да информират своя лекар.
На практика, ако се наблюдава потвърдено значимо понижение на броя на тромбоцитите (30 до 50% от първоначалната стойност), лечението с еноксапарин натрий трябва незабавно да се прекрати и пациентите да преминат на друго алтернативно антикоагулантно лечение, различно от хепарин.

Кръвоизливи

Както и при другите антикоагуланти, може да възникне кървене на различни места. Ако настъпи кървене, трябва да се установи източникът на кръвоизлива и да се започне подходящо лечение.
Еноксапарин натрий, както и всякакъв друг вид антикоагулантна терапия трябва да се използва с повишено внимание при състояния с повишена вероятност от кървене, като например:

- нарушена хемостаза,
- анамнеза за пептична язва,
- скорошен исхемичен инсулт,
- тежка артериална хипертония,
- скорошна диабетна ретинопатия,
- неврохирургична или офталмологична операция,
- съпътстваща употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точка 4.5.).

Лабораторни изследвания

При дози, прилагани за профилактика на венозна тромбоемболия, еноксапарин натрий не повлиява значимо времето на кървене и общите кръвни коагулационни показатели, нито повлиява тромбоцитната агрегация или свързването на фибриногена с тромбоцитите.
При по-високи дози е възможно да се получи удължаване на aPTT (активирано парциално тромбопластиново време) и ACT (активирано време на съсирване). Удължаването на aPTT и ACT не е линейно свързано с увеличена антитромбозна активност на еноксапарин натрий и поради това тези показатели са неподходящи и ненадеждни за проследяване на активността на еноксапарин натрий.

Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция

Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция не трябва да се извършват в рамките на 24 часа от приложението на еноксапарин натрий в терапевтични дози (вж. също точка 4.3). Съобщени са случаи на невроаксиални хематоми при едновременна употреба на еноксапарин натрий и спинална/епидурална анестезия или спинална пункция, които са довели до продължителна или трайна парализа.
Тези усложнения са редки при схеми на прилагане на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно или по-малко. Рискът от тези събития е по-висок при използването на постоянни епидурални катетри в следоперативния период, при едновременно приложение на други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), при травматично или многократно пунктиране на спиналното/епидуралното пространство или при пациенти с предишна операция на гръбначния стълб или деформация на гръбначния стълб.

За намаляване на потенциалния риск от кървене, свързано с епидурална или спинална анестезия/аналгезия и едновременно приложение на еноксапарин натрий, трябва да се вземе предвид фармакокинетичния профил на лекарствения продукт (вж. точка 5.2). Поставянето и отстраняването на епидурален катетър или лумбална пункция е най-добре да се извършва, когато антикоагулантният ефект на еноксапарин е нисък; все пак, точното време за достигане на достатъчно нисък антикоагулантен ефект при всеки пациент не е известно. При пациенти с креатининов клирънс [15-30 ml/min], са необходими допълнителни съображения, тъй като елиминирането на еноксапарин натрий е по-продължително (вж. точка 4.2).

Ако лекарят реши да приложи антикоагулантна терапия в случай на епидурална/спинална анестезия или лумбална пункция, трябва да се извършва често проследяване, с цел да се открият каквито и да било признаци и симптоми на неврологично увреждане, като болка в гърба, сензорни и моторни дефицити (изтръпване или слабост в долните крайници), дисфункция на червата или пикочния мехур. Пациентите трябва да бъдат инструктирани

незабавно да уведомят своя лекар, ако усетят който и да било от гореспоменатите признаци и симптоми. Ако се подозират признаци или симптоми на спинален хематом, трябва спешно да се започне диагностициране и лечение, включително декомпресия на гръбначния мозък, въпреки че такова лечение може да не предотврати неврологичните последици

Кожна некроза/кожен васкулит

Има съобщения за кожна некроза и кожен васкулит при употреба на LMWHs, при които е необходимо незабавно прекъсване на лечението.

Процедури за перкутанна коронарна реваскуларизация

За намаляване до минимум на риска от кървене след съдова манипулация в хода на лечението на нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента (NSTEMI) и остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI), строго се придържайте към препоръчителните интервали между инжектирането на дозите еноксапарин натрий. Важно е да се постигне хемостаза в мястото на пункция след PCI. В случай че се използва устройство за затваряне на съдовия достъп, дезилето може да се отстрани незабавно. Ако се използва метод за мануална компресия, дезилето трябва да се отстрани 6 часа след последната интравенозна/подкожна инжекция еноксапарин натрий. Ако е необходимо лечението с еноксапарин натрий да се продължи, следващата доза трябва да се назначи не по-рано от 6 до 8 часа след отстраняването на дезилето. Мястото на пункция трябва да се наблюдава за признаци на кървене или образуване на хематоми.

Остър инфекциозен ендокардит

Употреба на хепарин обикновено не се препоръчва при пациенти с остър инфекциозен ендокардит поради риска от мозъчен кръвоизлив. Ако такава употреба се счита за абсолютно необходима, решението трябва да се вземе само след внимателна оценка на индивидуалното съотношение полза/риск.

Механични сърдечни клапни протези

Приложението на еноксапарин натрий не е достатъчно проучено за нуждите на тромбопрофилактиката при пациенти с механични протези на сърдечните клапи. Съобщава се за изолирани случаи на тромбоза на протезирана сърдечна клапа при пациенти с механични протези на сърдечните клапи, получаващи еноксапарин натрий за тромбопрофилактика. Смущаващи фактори, включващи подлежащо заболяване и недостатъчни клинични данни, ограничават възможността за оценка на тези случаи. Някои от тези случаи са бременни жени, при които тромбозата е довела до смърт на майката и плода.

*Бременни жени с механични протези на сърдечните клапи*

Приложението на еноксапарин натрий за тромбопрофилактика при бременни жени с механични протези на сърдечните клапи не е достатъчно проучено. При клинично проучване при бременни жени с механични сърдечни клапи, получаващи еноксапарин натрий (100 IU/kg два пъти дневно (1 mg/kg два пъти дневно)) с цел понижаване на риска от тромбоемболизя, при 2 от 8 жени са се образували тромби, довели до блокиране на клапата, което е довело до смърт на майката и плода. Има отделни постмаркетингови съобщения за клапна тромбоза при бременни жени с механични сърдечни клапи по време на прилагането на еноксапарин натрий за тромбопрофилактика. При бременните жени със сърдечни клапи, протезирани с механична протеза, може да има повишен риск от тромбоемболия.

Старческа възраст

Не се наблюдава тенденция към увеличаване на кървенето при хора в старческа възраст в профилактичния дозов диапазон. Пациентите в старческа възраст (особено пациенти на 80 и

повече години) може да са изложени на повишен риск от усложнения, свързани с кървене, в терапевтичния дозов диапазон. Препоръчва се внимателно клинично проследяване и намаляване на дозата при пациенти на възраст над 75 години, лекувани за остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане е налице увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий, което повишава риска от кървене. При тези пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване като може да се обмисли и биологично проследяване чрез измерване на анти-Ха активността (вж. точки 4.2 и 5.2).
Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 15 ml/min) поради липса на данни при пази популация, извън показанието предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.
При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-30 ml/min), тъй като експозицията на еноксапарин натрий е значително повишена, се препоръчва корекция на дозата в терапевтичния и профилактичния дозов диапазон (вж. точка 4.2).
Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при чернодробно увреждане поради повишен потенциал за кървене. Коригирането на дозата на базата на проследяване на нивата на анти-Ха активността не е надеждно при пациенти с чернодробна цироза и не се препоръчва (вж. точка 5.2)

Ниско телесно тегло

При жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и мъже с ниско телесно тегло (<57 kg), е наблюдавано увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий при профилактични дози (некоригирани според теглото), което може да доведе до по-висок риск от кървене. Поради това, при такива пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване (вж. точка 5.2).

Пациенти със затлъстяване

Пациентите със затлъстяване са с повишен риск от тромбоемболия. Безопасността и ефикасността на профилактичните дози при пациенти със затлъстяване (BMI >30 kg/m$^2$) не са напълно определени и няма консенсус относно коригирането на дозата. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на тромбоемболия.

Хиперкалиемия

Хепарините могат да потиснат надбъбречната сексреция на алдостерон, което води до хиперкалиемия (вж. точка 4.8), особено при пациенти със захарен диабет, хронична бъбречна недостатъчност, предшестваща метаболитна ацидоза, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че повишават калия (вж. точка 4.5). Плазмените нива на калий трябва да се следят редовно, особено при пациенти, изложени на риск.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Остра генерализирана екзантематозна пустулоза

Във връзка с лечението с еноксапарин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) с неизвестна честота. Когато се предписва лекарството пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и трябва да бъдат наблюдавани внимателно за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи за тези реакции, прилагането на еноксапарин трябва да бъде спряно незабавно и трябва да се помисли за алтернативно лечение (при необходимост).

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо приложение не се препоръчва

*Лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точка 4.4)*

Препоръчително е, ако няма стриктни показания, лекарствените продукти, повлияващи хемостазата, да се прекратят преди започване на лечение с еноксапарин натрий. Ако комбинацията е показана, еноксапарин натрий трябва да се използва при внимателно клинично и лабораторно проследяване, ако е подходящо. Тук се включват лекарствени продукти като:

- салицилати за системно приложение, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и НСПВС, включително кеторолак,
- други тромболитици (напр. алтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа) и антикоагуланти (вж. точка 4.2).

Едновременна употреба с повишено внимание

Следните лекарствени продукти могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при повишено внимание:

- *Други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата, като например*:
  - инхибитори на тромбоцитната агрегация, включително ацетилсалицилова киселина, приложена с антиагрегантна доза (кардиопротекция), клопидогрел, тиклопидин и гликопротеин IIb/IIIa антагонисти, показани при остър коронарен синдром, поради риск от кървене.
  - декстран 40,
  - системни глюкокортикоиди.

- *Лекарствени продукти, повишаващи нивата на калий:*

Лекарствени продукти, които повишават серумните нива на калий, могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при внимателно клинично и лабораторно наблюдение (вж. точки 4.4 и 4.8).

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

При хора няма данни, че еноксапарин натрий преминава плацентарната бариера по време на втория и третия триместър от бременността. Няма информация за първия триместър. Проучванията при животни не показват данни за фетотоксичност или тератогенност (вж. точка 5.3). Данните при животни показват, че преминаването на еноксапарин натрий през плацентата е минимално.
Еноксапарин натрий трябва да се прилага по време на бременност, само ако е клинично необходимо.
Бременните жени, които получават еноксапарин натрий, трябва да се проследяват внимателно за признаци на кървене или прекомерна антикоагулация и трябва да бъдат предупредени относно риска от кървене. Като цяло наличните данни показват, че няма доказателства за повишен риск от кръвоизлив, тромбоцитопения или остеопороза в сравнение с риска,

наблюдаван при жени, които не са бременни, освен този, който се наблюдава при бременни жени с изкуствени сърдечни клапи (вж. точка 4.4).

Ако се планира епидурална анестезия, се препоръчва лечението с еноксапарин натрий да се преустанови преди това (вж. точка 4.4).

Кърмене

Не е известно дали непроменените еноксапарин се екскретира в кърмата при хора. При плъхове в период на лактация, преминаването на еноксапарин или неговите метаболити в млякото е много ниско. Пероралната абсорбция на еноксапарин натрий е малко вероятна. Inhixa може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Няма клинични данни за еноксапарин натрий по отношение на фертилитета. Проучванията при животни не показват ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Еноксапарин натрий не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Еноксапарин натрий е оценен при повече от 15 000 пациенти, които са приемали еноксапарин натрий в клинични изпитвания. В това число са включени 1776 за профилактика на ДВТ, след ортопедична или коремна операция при пациенти с риск от тромбоемболични усложнения; 1169 за профилактика на ДВТ при консервативно лекувани пациенти с остри заболявания и силно затруднена подвижност; 559 при лечение на дълбока венозна тромбоза със или без белодробна емболия; 1578 при лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец и 10 176 при лечение на остър STEMI.

Схемата на прилагане на еноксапарин натрий по време на тези клинични изпитвания варира в зависимост от показанията. Дозата на еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) s.c. веднъж дневно за профилактика на ДВТ след хирургична операция или при консервативно лекувани пациенти с остри заболявания и силно затруднено движение. При лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) със или без белодробна емболия (БЕ) пациентите, приемащи еноксапарин натрий, са получавали дози от 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа или 150 IU/kg (1,5 mg/kg) s.c. веднъж дневно. В клиничните изпитвания за лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец са прилагани дози 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа, а в клиничното изпитване за лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента схемата на прилагане на еноксапарин натрий е 3000 IU (30 mg) i.v. болус, последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа.

Кръвоизливи, тромбоцитопения и тромбоцитоза са най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните изпитвания (вж. точка 4.4 и „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу).

Профилът на безопасност на еноксапарин за продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак е подобен на неговия профил на безопасност при лечение на ДВТ и БЕ.

Във връзка с лечението с еноксапарин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Други нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания и съобщавани по време на постмаркетинговия опит (*показва реакциите от постмаркетинговия опит), са подробно изброени по-долу.
Честотата е определена както следва: много чести (≥ 1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до 1/1 000); много редки (<1/10 000) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системо-органен клас, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

*Нарушения на кръвта и лимфната система*
Чести: кръвоизливи, хеморагична анемия*, тромбоцитопения, тромбоцитоза.
Редки: еозинофилия*
Редки: случаи на имуноалергична тромбоцитопения с тромбоза; при някои от тях тромбозата е усложнена с инфаркт на органи или исхемия на крайник (вж. точка 4.4).

*Нарушения на имунната система*
Чести: алергична реакция
Редки: анафилактични/анафилактоидни реакции, включително шок *

*Нарушения на нервната система*
Чести: главоболие*

*Съдови нарушения*
Редки: спинален хематом* (или невроаксиален хематом). Тези реакции са довели до различна степен на неврологично увреждане, включително продължителна или трайна парализа (вж. точка 4.4)

*Хепатобилиарни нарушения*
Много чести: повишение на чернодробните ензими (главно трансаминази > 3 три пъти горната граница на нормата)
Нечести: хепатоцелуларно чернодробно увреждане*,
Редки: холестатично чернодробно увреждане*

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*
Чести: уртикария, пруритус, еритема
Нечести: булозен дерматит
Редки: алопеция*
Редки: кожен васкулит*, кожна некроза*, обичайно възникващи на мястото на инжектиране (тези явления обикновено се предшестват от пурпура или инфилтрирани и болезнени еритематозни плаки).
Възли на мястото на инжектиране* (възпалителни възли, които не са кистозни образувания, изпълнени с еноксапарин). Те се разнасят след няколко дни и не трябва да са причина за прекратяване на лечението.
С неизвестна честота: Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*
Редки: остеопороза* след продължителна терапия (повече от 3 месеца)

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*
Чести: хематом на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, други реакции на мястото на инжектиране (напр. оток, кръвоизлив, свръхчувствителност, възпаление, уплътнение, болка или реакция)
Нечести: локално дразнене; кожна некроза на мястото на инжектиране

*Изследвания*
Редки: хиперкалиемия*(вж. точки 4.4 и 4.5).

Описание на избрани нежелани реакции

*Кръвоизливи*
Те включват масивни кръвоизливи, съобщени при 4,2 % от пациентите (хирургични пациенти). Някои от тези случаи са били летални. При хирургични пациенти хеморагичните усложнения се считат за сериозни, ако (1) кръвоизливът причинява значимо клинично събитие или (2) е придружен от намаляване на хемоглобина ≥ 2 g/dl или трансфузия на 2 или повече единици кръвни продукти. Ретроперитонеалните и вътречерепните кръвоизливи винаги се считат за сериозни.
Както и при другите антикоагуланти, кръвоизлив може да настъпи при наличие на съществуващи рискови фактори като: органични лезии със склонност към кървене, инвазивни процедури или едновременна употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точки 4.4 и 4.5).

| Системо-органен клас | Профилактика при хирургични пациенти | Профилактика при консервативно лекувани пациенти | Лечение при пациенти с ДВТ със или без БЕ | Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | Лечение при пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец | Лечение при пациенти с остър миокарден инфаркт със ST елевация |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* | *Много чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Редки:* **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а] | *Много чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Нечести:* **Вътречерепен кръвоизлив Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести* [б]*:* **Кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Редки:* **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Нечести:* **Вътречерепен кръвоизлив Ретроперитонеален кръвоизлив** |

[а:] като хематом, екхимоза, различна от тази на инжекционното място, раневи хематом, хематурия, епистаксис и стомашно-чревен кръвоизлив.
[б]: честота въз основа на ретроспективно проучване на регистър, включващ 3526 пациенти (вж. точка 5.1)

*Тромбоцитопения и тромбоцитоза (вж. точка 4.4, Проследяване броя на тромбоцитите)*

| Системо-органен клас | Профилактика при хирургични пациенти | Профилактика при консервативно лекувани пациенти | Лечение при пациенти с ДВТ с или без БЕ | Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | Лечение на пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден | Лечение при пациенти с остър миокарден инфаркт с ST елевация |
|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | инфаркт без Q-зъбец | |
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* | *Много чести:* **Тромбоцитоза[б]**<br><br>*Чести:* **Тромбоцитопения** | *Нечести:* **Тромбоцитопения** | *Много чести:* **Тромбоцитоза[б]**<br><br>*Чести:* **Тромбоцитопения** | *С неизвестна честота:* **Тромбоцитопения** | *Нечести:* **Тромбоцитопения** | *Чести:* **Тромбоцитоза[б]** **Тромбоцитопения**<br>*Много редки:* **Имуноалергична тромбоцитопения** |

**б:** Повишени тромбоцити >400 G/L

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на еноксапарин натрий при деца не са установени (вж. точка 4.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

### 4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

Случайното предозиране с еноксапарин натрий след интравенозно, екстракорпорално или подкожно приложение може да доведе до хеморагични усложнения. След перорален прием дори на високи дози, няма вероятност еноксапарин натрий да бъде абсорбиран.

Лечение

Антикоагулантните ефекти до голяма степен могат да бъдат неутрализирани чрез бавно интравенозно инжектиране на протамин. Дозата на протамин зависи от дозата на инжектирания еноксапарин натрий, 1 mg протамин неутрализира антикоагулантния ефект на 100 IU (1 mg) еноксапарин натрий, ако еноксапарин натрий е бил приложен през предходните 8 часа. Инфузия от 0,5 mg протамин за всеки 100 IU (1 mg) еноксапарин натрий може да се приложи, ако еноксапарин натрий е бил приложен повече от 8 часа преди прилагането на протамин, или ако се прецени, че е необходимо да се направи втора доза протамин. 12 часа след инжектирането на еноксапарин натрий може да не се наложи прилагането на протамин. Дори и при високи дози протамин обаче анти-Ха активността на еноксапарин натрий никога не се неутрализира напълно (най-много около 60%) (вж. информацията за предписване на протаминовите соли).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, хепаринова група. АТС код: B01A B05

Inhixa е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Фармакодинамични ефекти

Еноксапарин натрий е нискомолекулен хепарин (LMWH) със средно молекулно тегло около 4 500 далтона, при който антитромбозните и антикоагулантни свойства на стандартния хепарин са разделени. Активното вещество е натриева сол.

В *in vitro* пречистена система, еноксапарин натрий притежава висока анти-Xa активност (приблизително 100 IU/mg) и ниска анти-IIa или антитромбинова активност (приблизително 28 IU/mg), със съотношение 3,6. Тези антикоагулантни свойства се медиират чрез анти-тромбин III (ATIII), което води до антитромбозна активност при хора.

Освен анти-Xa/IIa активност, допълнителни антитромбозни и противовъзпалителни свойства на еноксапарин са били установени при здрави хора и пациенти, както и при неклинични модели. Това включва ATIII-зависимо инхибиране на други коагулационни фактори, като фактор VIIa, индукция на освобождаването на ендогенен инхибитор на пътя на тъканния фактор (TFPI), както и намалено освобождаване на фактора на von Willebrand (VWF) от съдовия ендотел в кръвообращението. Известно е, че тези фактори допринасят за цялостния антитромбозен ефект на еноксапарин натрий.
Когато се използва за профилактика, еноксапарин натрий не повлиява съществено aPTT. Когато се използва за лечение, aPTT може да бъде удължено до 1,5-2,2 пъти контролното време при максимална активност.

Клинична ефикасност и безопасност

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест, свързана с хирургична интервенция*

*Разширена профилактика на ВТЕ след ортопедична операция*
В двойносляпо проучване с разширена профилактика при пациенти, подложени на протезиране на тазобедрената става, 179 пациенти без венозна тромбоемболична болест, първоначално лекувани по време на хоспитализацията с еноксапарин натрий 4,000 IU (40 mg) подкожно, са рандомизирани след изписването на схема с еноксапарин натрий 4,000 IU (40 mg) (n=90) веднъж дневно, подкожно, или с плацебо (n=89) за период от 3 седмици. Честотата на ДВТ по време на разширена профилактика е значително по-ниска за еноксапарин натрий, в сравнение с плацебо, като не са били съобщени случаи на БЕ. Не е наблюдавано масивно кървене.
Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | **Еноксапарин натрий 4,000 IU (40 mg) веднъж дневно s.c. n (%)** | **Плацебо веднъж дневно s.c. n (%)** |
|---|---|---|
| **Всички пациенти на разширена профилактика** | 90 (100) | 89 (100) |
| **Общо ВТЕ** | 6 (6,6) | 18 (20,2) |
| • Общо ДВТ (%) | 6 (6,6)* | 18 (20,2) |
| • Проксимална ДВТ (%) | 5 (5,6)# | 7 (8,8) |
| *p-стойност спрямо плацебо = 0,008<br>#p-стойност спрямо плацебо = 0,537 | | |

Във второ двойносляпо проучване 262 пациенти без ВТЕ болест, подложени на протезиране на тазобедрената става, първоначално лекувани, по време на хоспитализацията, с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) подкожно, са рандомизирани след изписването на схема с

еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) (n=131) веднъж дневно, подкожно, или с плацебо (n=131) за период от 3 седмици. Подобно на първото проучване, честотата на ВТЕ по време на разширена профилактика е значително по-ниска за еноксапарин натрий, в сравнение с плацебо, за ВТЕ общо (еноксапарин натрий 21 [16%] спрямо плацебо 45 [34,4%]; p=0,001) и проксимална ДВТ (еноксапарин натрий 8 [6,1%] спрямо плацебо 28 [21,4%]; p=<0,001). Не е открита разлика в случаите на масивно кървене между еноксапарин натрий и групата на плацебо.

*Разширена профилактика на ДВТ след онкологична хирургия*
Двойносляпо, многоцентрово изпитване сравнява четириседмична и едноседмична схема на профилактика с еноксапарин натрий по отношение на безопасност и ефикасност при 332 пациенти, подложени на елективна операция за рак в коремната кухина или таза. Пациентите са получавали еноксапарин натрий (4000 IU (40 mg) s.c.) дневно за 6 до 10 дни и след това са рандомизирани да получават еноксапарин натрий или плацебо за още 21 дни. Извършена е билатерална венография между 25 и 31-ия ден, или по-рано, ако са настъпили симптоми на венозна тромбоемболия. Пациентите са проследени в продължение на три месеца. Профилактиката с еноксапарин натрий за четири седмици след операция за рак на коремната кухина или таза значително намалява честотата на венографски потвърдена тромбоза, в сравнение с профилактика с еноксапарин натрий за една седмица. Честотата на венозна тромбоемболия в края на двойносляпата фаза е съответно 12,0 % (n=20) в плацебо групата и 4,8% (n=8) в групата на еноксапарин натрий; p=0,02. Тази разлика персистира на третия месец [13,8% спрямо 5,5% (n=23 спрямо 9), p=0,01]. Не са наблюдавани разлики в честотата на кървене или други усложнения по време на двойнослепия период или периода на проследяване.

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване и намалена подвижност*

В двойносляпо, многоцентрово, паралелногрупово проучване еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) или 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно е сравнен с плацебо при профилактика на ДВТ при консервативно лекувани пациенти с тежко ограничена подвижност по време на остро заболяване (определена като разстояние, изминато пеша <10 метра за ≤3 дни). Това проучване включва пациенти със сърдечна недостатъчност (Клас III или IV по NYHA), остра дихателна недостатъчност или усложнена хронична дихателна недостатъчност и остра инфекция, или остър ревматизъм, ако е свързан с поне един рисков фактор за ВТЕ (възраст ≥75 години, рак, предишна ВТЕ, затлъстяване, варикозни вени, хормонална терапия и хронична сърдечна или дихателна недостатъчност).
Общо 1 102 пациенти са включени в проучването като 1073 пациенти са лекувани. Лечението е продължило 6 до 14 дни (медиана на продължителност 7 дни). Когато се прилага с доза 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно, еноксапарин натрий намалява значително честотата на ВТЕ в сравнение с плацебо. Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | **Еноксапарин натрий 2 000 IU (20 mg) веднъж дневно SC n (%)** | **Еноксапарин натрий 4 000 IU (40 mg) веднъж дневно SC n (%)** | **Плацебо n (%)** |
|---|---|---|---|
| **Всички консервативно лекувани пациенти по време на остро заболяване** | 287 (100) | 291(100) | 288 (100) |
| **Общо ВТЕ (%)** | 43 (15,0) | 16 (5,5)* | 43 (14,9) |
| Общо ДВТ (%) | 43 (15,0) | 16 (5,5) | 40 (13,9) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Проксимална ДВТ (%) | 13 (4,5) | 5 (1,7) | 14 (4,9) |
| ВТЕ = венозни тромбобемболични събития, които включват ДВТ, БЕ и смърт, за която се счита, че има тромбоемболичен произход.<br>* p-стойност спрямо плацебо = 0,0002 | | | |

Приблизително 3 месеца след включването, честотата на ВТЕ остава значително по-ниска в групата на лечение с еноксапарин натрий 4 000 IU (40 mg), спрямо групата на лечение с плацебо.
Общата честотана кървене и честотата на масивно кървене са съответно 8,6% и 1,1% в групата на плацебо, 11,7% и 0,3% в групата на еноксапарин натрий 2 000 IU (20 mg) и 12,6% и 1,7% в групата на еноксапарин натрий 4 000 IU (40 mg).

*Лечение на ДВТ със или без БЕ*

В многоцентрово, паралелногрупово проучване 900 пациенти с остра ДВТ на долния крайник със или без БЕ са рандомизирани на стационарно (болнично) лечение с (i) еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно SC, (ii) еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа s.c., или (iii) хепарин i.v. болус (5000 IU), последвано от продължителна инфузия (прилагана за постигане на aPTT от 55 до 85 секунди). Общо 900 пациенти са рандомизирани в проучването и всички пациенти са били лекувани. Всички пациенти са получавали също и варфарин натрий (дозата е коригирана в съответствие с протромбиновото време за постигане на INR от 2,0 до 3,0), като приложението е започнало до 72 часа от началото на лечението с еноксапарин натрий или стандартното лечение с хепарин и е продължило 90 дни. Лечението с еноксапарин натрий или стандартното лечение с хепарин е приложено за най-малко 5 дни, докато се постигне прицелна стойност на INR за варфарин натрий. Двете схеми с еноксапарин натрий са еквивалентни на стандартното лечение с хепарин по отношение на намаляването на риска от рецидивираща венозна тромбоемболия (ДВТ и/или БЕ). Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | **Еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно SC n (%)** | **Еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно SC n (%)** | **Хепарин коригирано въз основа на aPTT i.v. терапия n (%)** |
|---|---|---|---|
| **Всички лекувани пациенти с ДВТ със или без БЕ** | 298 (100) | 312 (100) | 290 (100) |
| **Общо ВТЕ (%)** | 13 (4,4)* | 9 (2,9)* | 12 (4,1) |
| Само ДВТ (%) | 11 (3,7) | 7 (2,2) | 8 (2,8) |
| Проксимална ДВТ (%) | 9 (3,0) | 6 (1,9) | 7 (2,4) |
| БЕ (%) | 2 (0,7) | 2 (0,6) | 4 (1,4) |
| ВТЕ = венозно тромбоемболично събитие (ДВТ и/или БЕ)<br>*95% доверителни интервали за разликите в лечението за общите събития на ВТЕ са:<br>- еноксапарин натрий веднъж дневно спрямо хепарин (-3,0 до 3,5)<br>- еноксапарин натрий на 12 часа спрямо хепарин (-4,2 до 1,7). | | | |

Честотата на масивно кървене е съответно 1,7% в групата на еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно, 1,3% в групата на еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно и 2,1% в групата на хепарин.

*Продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак*

При клинични изпитвания с ограничен брой пациенти съобщаваните честоти на поява на рецидивиращ ВТЕ при пациенти, лекувани с еноксапарин, прилаган веднъж или два пъти дневно в продължение на 3 до 6 месеца, изглеждат сравними с тези с варфарин.

Ефективността в реални условия е оценена в кохорта от 4451 пациенти със симптоматична ВТЕ и активен рак от мултинационалния регистър RIETE на пациенти с ВТЕ и други тромботични състояния. 3526 пациенти са получавали подкожно еноксапарин до 6 месеца и 925 пациенти са получавали тинзапарин или далтепарин подкожно. Сред 3526 пациенти, получаващи лечение с еноксапарин, 891 пациенти са лекувани с 1,5 mg/kg веднъж дневно като начална терапия и е прилаганопродължително лечение до 6 месеца (само веднъж дневно), 1854 пациенти са получавали първоначалнасхема 1,0 mg/kg два пъти дневно и продължително лечение до 6 месеца (два пъти дневно самостоятелно) и 687 пациенти са получавали 1,0 mg/kg два пъти дневно като първоначално лечение, последвано от 1,5 mg/kg веднъж дневно (два пъти дневно-веднъж дневно) като продължително лечение до 6 месеца. Средната продължителност и медианата на продължителността на лечението до промяна на схемата са съответно 17 дни и 8 дни. Няма значителна разлика по отношение на честотата на рецидив на ВТЕ между двете групи на лечение (вж. таблицата), като еноксапарин отговаря на предварително определения критерий за неинфериорност 1,5 (HR, коригиран със съответните ковариати 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Няма статистически значима разлика между двете групи на лечение по отношение на относителния риск от масивен (фатален или нефатален) кръвоизлив и смърт поради всякакви причини (вж. таблицата).

**Таблица. Резултати за ефикасност и безопасност в проучването RIETECAT**

| **Резултат** | **Еноксапарин n=3526** | **Други НМХ n=925** | **Коригирани коефициенти на риск за еноксапарин/други НМХ [95% доверителен интервал]** |
|---|---|---|---|
| Рецидиви на ВТЕ | 70 (2,0%) | 23 (2,5%) | 0,817, [0,499-1,336] |
| Масивен кръвоизлив | 111 (3,1%) | 18 (1,9%) | 1,522, [0,899-2,577] |
| Немасивен кръвоизлив | 87 (2,5%) | 24 (2,6%) | 0,881, [0,550-1,410] |
| Обща смърт | 666 (18,9%) | 157 (17,0%) | 0,974, [0,813-1,165] |

По-долу е предоставен преглед на резултатите по схема на лечение, използвана в проучването RIETECAT сред пациентите, завършили 6-месечно лечение:

**Таблица. Резултати за период от 6-месеца при пациенти, завършили 6-месечно лечение, по различни схеми**

| **Резултат N (%) (95% CI)** | **Еноксапарин, всички схеми** | **Еноксапарин, всички схеми** | | | | | **НМХ разрешен за употреба в ЕС** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Еноксапарин, всички схеми** | **Еноксапарин веднъж дневно** | **Еноксапарин два пъти дневно** | **Еноксапарин два пъти дневно към веднъж дневно** | **Еноксапарин веднъж дневно към два пъти дневно** | **Еноксапарин, повече от едно приемане** | |
| | N=1432 | N=444 | N=529 | N=406 | N=14 | N=39 | N=428 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Рецидиви на ВТЕ | 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%) |
| Масивен кръвоизлив (фатален или нефатален) | 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%) |
| Немасивни кръвоизливи с клинично значение | 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%) |
| Смърт поради всякакви причини | 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%) |
| Фатална БЕ или смърт, свързана с фатален кръвоизлив | 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%) |
| *Всички данни с 95% CI | | | | | | | |

*Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST сегмента*

В голямо многоцентрово проучване 3171 пациенти, включени в острата фаза на нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец са рандомизирани да получават в комбинация с ацетилсалицилова киселина (100 до 325 mg веднъж дневно) еноксапарин натрий s.c. 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа или нефракциониран хепарин i.v., коригиран въз основа на aPTT. Пациентите са лекувани в болница за минимум 2 дни и максимум 8 дни, до постигане на клинично стабилизиране, реваскуларизационни процедури или изписване от болница. Пациентите са проследявани в продължение на 30 дни. В сравнение с хепарин, еноксапарин натрий значително намалява комбинираната честота на стенокардия, миокарден инфаркт и смърт, с намаление от 19,8 на 16,6% (16,2% намаление на относителния риск) на 14-ия ден. Това намаляване на комбинираната честота се поддържа след 30 дни (от 23,3 на 19,8%; намаление на относителния риск с 15%).
Няма значими разлики в честотата на масивни кръвоизливи, въпреки по-голямата честота на кръвоизлив на мястото на подкожно инжектиране.

*Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента*

В голямо многоцентрово проучване 20 479 пациенти със STEMI, подходящи за фибринолитична терапия, са рандомизирани да получават еноксапарин натрий като единичен i.v. болус 3000 IU (30 mg) плюс подкожна инжекция 100 IU/kg (1 mg/kg), последвана от подкожна инжекция на 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа или нефракциониран хепарин интравенозно, коригиран въз основа на aPTT, в продължение на 48 часа. Всички пациенти са лекувани също и с ацетилсалицилова киселина за минимум 30 дни. Стратегията за дозиране на еноксапарин натрий е коригирана при няколко пациенти с тежко бъбречно увреждане и при хора в старческа възраст най-малко 75 години. Подкожните инжекции на еноксапарин натрий са прилагани до изписване от болница или за максимален период от осем дни (което настъпи първо).
4716 пациенти са били подложени на перкутанна коронарна интервенция (PCI) като са получавали антитромбозна терапия със заслепен изпитван лекарствен продукт. Ето защо при пациентите на еноксапарин натрий PCI трябва да се извърши на фона на прилагане на еноксапарин натрий (без смяна) по схемата, установена в предишните проучвания, т.е. без

прилагане на допълнителна доза, ако последното подкожно приложение е извършено по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, и с интравенозен болус 30 IU/ kg (0,3 mg/kg) еноксапарин натрий, ако последното подкожно приложение е извършено повече от 8 часа преди раздуването на балона.
Еноксапарин натрий, в сравнение с нефракциониран хепарин, значително намалява честотата на първичната крайна точка, която е съставна от смърт по всякаква причина, или миокарден реинфаркт в първите 30 дни след рандомизацията [9,9 % в групата на еноксапарин натрий, спрямо 12,0 % в групата на нефракциониран хепарин], с намаление на относителния риск със 17% (p<0,001).
Ползите от лечението с еноксапарин натрий, видими за редица резултати за ефикасност, настъпват на 48-ия час, когато е налице намаление с 35% на относителния риск от миокарден реинфаркт, в сравнение с лечението с нефракциониран хепарин (p<0,001).
Благоприятният ефект на еноксапарин натрий по отношение на първичната крайна точка се наблюдава във всички основни подгрупи, включително възраст, пол, локализация на инфаркта, анамнеза за диабет, анамнеза за предишен миокарден инфаркт, вид на приложения фибринолитик и време до лечение с изпитвания лекарствен продукт.
Наблюдава се значима полза от лечението с еноксапарин натрий, в сравнение с нефракциониран хепарин, при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция в рамките на 30 дни след рандомизацията (намаление на относителния риск с 23%), или които са лекувани консервативно (намаление на относителния риск с 15%, p=0,27 за взаимодействие).
Честотата на 30-дневната съставна крайна точка от смърт, миокарден реинфаркт или вътречерепен кръвоизлив (мярка за нетната клинична полза) е значимо по-ниска (p<0,0001) в групата на еноксапарин натрий (10,1%), в сравнение с групата на хепарин (12,2%), което представлява намаление на относителния риск със 17% в полза на лечението с еноксапарин натрий.
Честотата на масивно кървене на 30-ия ден е значително по-висока (p<0,0001) в групата на еноксапарин натрий (2,1%) спрямо групата на хепарин (1,4%). Наблюдавана е по-висока честота на стомашно-чревен кръвоизлив в групата на еноксапарин натрий (0,5%), в сравнение с групата на хепарин (0,1%), докато честотата на вътречерепен кръвоизлив е сходна в двете групи (0,8% с еноксапарин натрий спрямо 0,7% с хепарин).
Благоприятният ефект на еноксапарин натрий върху първичната крайна точка, наблюдаван по време на първите 30 дни се запазва за 12-месечния период на наблюдение.

*Чернодробно увреждане*

На базата на литературни данни, употребата на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) при пациенти с цироза (Child-Pugh клас B-C) изглежда е безопасна и ефективна за предотвратяване на тромбоза на порталната вена. Трябва да се отбележи, че литературните проучвания може да имат ограничения. Необходимо е повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане, тъй като тези пациенти имат повишен потенциал за кървене (вж. точка 4.4) и не са провеждани официални проучвания за установяване на дозата при пациенти с цироза (Child-Pugh клас A, B или C).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Общи характеристики

Фармакокинетичните показатели на еноксапарин натрий са изследвани предимно по отношение на времевата крива на плазмената анти-Xa активност, а също и на анти-IIa активността, при препоръчителните дозови интервали след еднократно и многократно подкожно приложение и след еднократно интравенозно приложение. Количественото определяне на анти-Xa и анти-IIa фармакокинетичното действие е извършено по валидирани амидолитични методи.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на еноксапарин натрий след подкожно инжектиране е

приблизително100% въз основа на анти-Ха активността.

Могат да се използват различни дози, състави и схеми на прилагане.
Средната максимална плазмена анти-Ха активност се наблюдава 3 до 5 часа след подкожно инжектиране и достига приблизително 0,2, 0,4, 1,0 и 1,3 анти-Ха IU/ml след еднократно подкожно приложение на дози съответно 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg и 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg и 1,5 mg/kg).

Интравенозен болус 3,000 IU (30 mg), последвано непосредствено от 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа осигурява начално максимално ниво на анти-Ха активност 1,16 IU/ml (n=16) и средна експозиция, съответстваща на 88% от нивата в стационарно състояние. Стационарно състояние се достига на втория ден от лечението.

След многократно s.c. приложение по схеми 4000 IU (40 mg) веднъж дневно и 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно при здрави доброволци, стационарно състояние се достига на 2-ия ден, със средно съотношение на експозицията около 15% по-високо от това след единична доза. След многократно s.c. приложение по схема 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно, стационарно състояние се достига от 3-ия до 4-ия ден, със средна експозиция около 65% по-висока от тази след единична доза и средни максимални и най-ниски нива на анти-Ха активност съответно 1,2 и 0,52 IU/ml.

Инжекционен обем и доза с концентрация в диапазона 100-200 mg/ml не повлияват фармакокинетичните параметри при здрави доброволци.
Фармакокинетиката на еноксапарин натрий изглежда линейна в рамките на препоръчителния дозов диапазон. Интра- и интериндивидуалната вариабилност при пациентите е ниска. Не се наблюдава кумулиране след многократно s.c. приложение.

Плазмената анти-IIa активност след s.c. приложение е около десет пъти по-ниска от анти-Ха активността. Средна максимална анти-IIa активност се наблюдава приблизително 3 до 4 часа след подкожно инжектиране и достига 0,13 IU/ml и 0,19 IU/ml след многократно прилагане съответно на 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно и 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно.

Разпределение

Обемът на разпределение на анти-Ха активността на еноксапарин натрий е около 4,3 литра и е близък до обема на кръвта.

Биотрансформация

Еноксапарин натрий се метаболизира предимно в черния дроб посредством десулфатиране и/или деполимеризация до по-нискомолекулни частици със силно намален биологичен потенциал.

Елиминиране

Еноксапарин натрий е препарат с нисък клирънс със среден анти -Ха плазмен клирънс от 0,74 l/h след интравенозна инфузия на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) за 6 часа.
Елиминирането изглежда протича в една фаза, с полуживот около 5 часа след единична s.c. доза до около 7 часа след многократно прилагане.
Бъбречният клирънс на активните фрагменти представлява около 10% от приложената доза и общата бъбречна екскреция на активните и неактивните фрагменти е 40% от дозата.

Специални популации

*Старческа възраст*
Въз основа на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ, кинетичният профил на еноксапарин натрий не се различава при лица в старческа възраст, в сравнение с по-млади индивиди в случаите, когато бъбречната функция е нормална. Тъй като обаче, се знае че

бъбречната функция намалява с възрастта, пациентите в старческа възраст могат да имат намалено елиминиране на еноксапарин натрий (вж. точки 4.2 и 4.4).

*Чернодробно увреждане*
В едно проучване, проведено при пациенти с напреднала цироза, лекувани с еноксапарин натрий 4 000 IU (40 mg) веднъж дневно, намаляването на максималната анти-Ха активност е свързано с увеличаване на тежестта на чернодробното увреждане (оценено чрез категориите по Child-Pugh). Това намаление се дължи главно на намаляване на нивото на ATIII като вторична проява на намалена синтеза на ATIII при пациенти с чернодробно увреждане.

*Бъбречно увреждане*
Наблюдава се линейна връзка между анти-Ха плазмения клирънс и креатининовия клирънс в стационарно състояние, което показва намален клирънс на еноксапарин натрий при пациенти с намалена бъбречна функция. Експозицията, свързана с анти-Ха активността, представена чрез AUC в стационарно състояние, е незначително повишена при леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) и умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) бъбречно увреждане след многократно подкожно приложение на дози от 4000 IU (40 mg) веднъж дневно. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min), AUC в стационарно състояние е значително повишена, средно с 65% след многократно s.c. прилагане на дози от 4000 IU (40 mg) веднъж дневно (вж. точки 4.2. и 4.4).

*Хемодиализа*
Фармакокинетиката на еноксапарин натрий изглежда сходна с тази при контролната популация след единична интравенозна доза от 25 IU, 50 IU или 100 IU/kg (0,25, 0,50 или 1,0 mg/kg), но AUC е два пъти по-голяма от тази при контролната популация.

*Тегло*
След многократно s.c. приложение на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно, средната AUC за анти-Ха активността е незначително по-голяма в стационарно състояние при здрави доброволци със затлъстяване (BMI 30-48 kg/m$^2$), в сравнение с контролна група индивиди без затлъстяване, докато нивото на максималната плазмена анти-Ха активност не се повишава. При затлъстели индивиди при подкожно приложение е налице по-нисък клирънс, коригиран според теглото.

Установено е, че когато се прилага некоригирана според теглото доза, след единична подкожна доза от 4000 IU (40 mg), експозицията, свързана с анти-Ха активността, е с 52% по-висока при жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и с 27% по-висока при мъже с ниско телесно тегло (<57 kg) в сравнение с контролна група индивиди с нормално телесно тегло (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между еноксапарин натрий и тромболитици, когато се прилагат едновременно.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Освен антикоагулантните ефекти на еноксапарин натрий, няма данни за нежелани реакции при 15 mg/kg/ден в хода на 13-седмични проучвания за токсичност при s.c. приложение при плъхове и кучета и при 10 mg/kg/ден при 26-седмични проучвания за токсичност при s.c. и i.v. приложение при плъхове и маймуни.

Еноксапарин натрий не е показал мутагенност при *in vitro* тестове, включително теста на Ames, тест за мутации в миши лимфомни клетки и няма кластогенно действие въз основа на *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити, както и при *in vivo* тест за хромозомни аберации в костен мозък на плъхове.

Проучвания, проведени при бременни плъхове и зайци с еноксапарин натрий със s.c. дози до 30 mg/kg/ден два пъти дневно не показват данни за тератогенни ефекти или фетотоксичност.

Доказано е, че еноксапарин натрий не повлиява фертилитета или репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при s.c. дози до 20 mg/kg/ден.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

s..c. инжекция
Да не се смесва с други лекарствени продукти.

i.v. болус инжекция (само при остър миокарден инфаркт с ST-елевация)

Еноксапарин натрий може да се прилага безопасно с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 5% инжекционен разтвор (вж. точка 4.2).

### 6.3 Срок на годност

Предварително напълнена спринцовка

3 години

Разреден лекарствен продукт с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции

8 часа

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °C. Да не се замразява.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 ml разтвор в:
- градуирана спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител на иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, с черно полипропиленово бутало. Спринцовките могат да бъдат допълнително оборудвани с предпазно устройство срещу убождане с иглата след инжектиране или ръчен предпазител на иглата; или
- градуирана спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител на иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, със бяло поликарбонатно бутало. Спринцовките могат да бъдат допълнително оборудвани с предпазно устройство UltraSafe Passive срещу убождане с иглата след инжектиране.

Опаковки по:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 или 90 предварително напълнени спринцовки
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 или 50 предварително напълнени спринцовки със предпазно устройство срещу
- 6, 10, 12, 20, 24 или 50 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата

- 2 или 10 предварително напълнени спринцовки с пасивен предпазител UltraSafe

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

## УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА: ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

Как сами да си поставите инжекцията с Inhixa с предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***

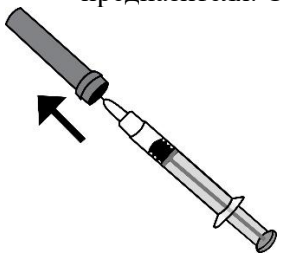
- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния вид на продукта.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната на лявата страна на корема си. Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция с Inhixa***

**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеално за случая е в шезлонг, фотьойл или легло с възглавници за повдигане.
**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема в зависимост от това, къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.
**5)** Внимателно издърпайте предпазителя на иглата от спринцовката. Изхвърлете предпазителя. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

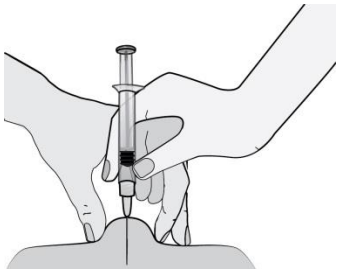


**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили предпазителя, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл от 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарственият продукт ще се инжектира в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън.

**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни, изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Как сами да си поставите инжекция Inhixa с предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Вашата предварително напълнената спринцовка има прикрепен предпазно устройство срещу, за да Ви предпази от нараняване от иглата.
Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***

- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния му вид.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***

**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.

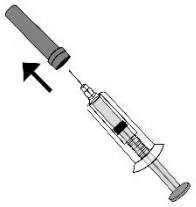
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеалн0 за случая е да седите в шезлонг, фотьойл или в легло, подпрени с възглавници за повдигане.

**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.

**5)** Внимателно издърпайте предпазителя на иглата от спринцовката. Изхвърлете предпазителя. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

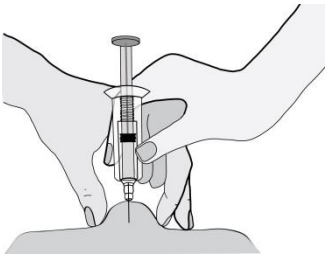


**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили предпазителя, не допускайте иглата да се допре до какво и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

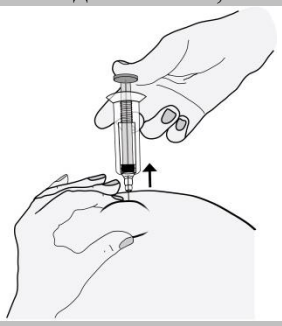
Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



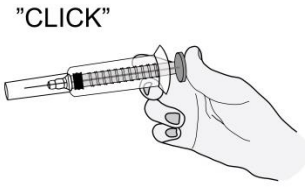
**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарственият продукт ще се инжектира в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън. Не отпускайте натиска върху буталото!



**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Натиснете силно буталото на спринцовката. Предпазното устройство за иглата, под формата на пластмасов цилиндър, автоматично ще покрие цялата игла.




**11)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни, изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Как сами да си поставите инжекция Inhixa с предварително напълнена спринцовка с пасивен предпазител UltraSafe

Вашата предварително напълнената спринцовка има прикрепен пасивен предпазител UltraSafe Passive, за да Ви предпази от нараняване от иглата.
Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***
- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.

- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния вид на продукта.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***

**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.

**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеални за случая са шезлонг, фотьойл или легло с възглавници за повдигане.

**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете от него предварително напълнената спринцовка.

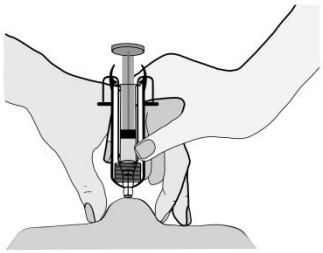
**5)** Внимателно издърпайте предпазителя на иглата от спринцовката. Изхвърлете предпазителя. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили предпазителя, не допускайте иглата да се допре до какво и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

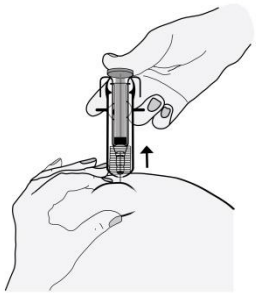
Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарственият продукт ще попадне в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън. Не отпускайте натиска върху буталото!



**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Освободете буталото и позволете на спринцовката да се придвижи нагоре, докато иглата
се обезопаси и заключи на място.

**11)** Пуснете използваната спринцовка в Ви контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни, изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Как сами да си поставите инжекция Inhixa с предварително напълнена спринцовка с ръчно задействащ се предпазител

Вашата предварително напълнената спринцовка има прикрепен предпазител с ръчно задействане, за да Ви предпази от нараняване от иглата.
Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***

- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния вид на продукта.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***

**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.

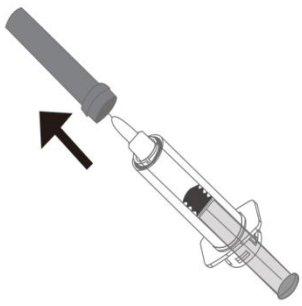
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеални за случая са шезлонг, фотьойл или легло с възглавници за повдигане.

**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.

**5)** Внимателно издърпайте предпазителя на иглата от спринцовката. Изхвърлете предпазителя. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

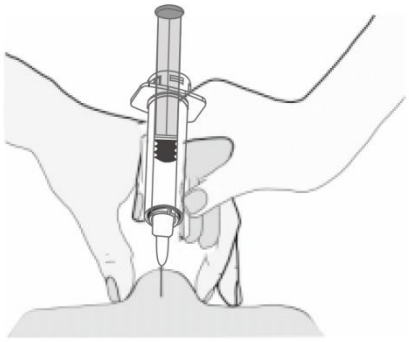


**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили предпазителя, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.

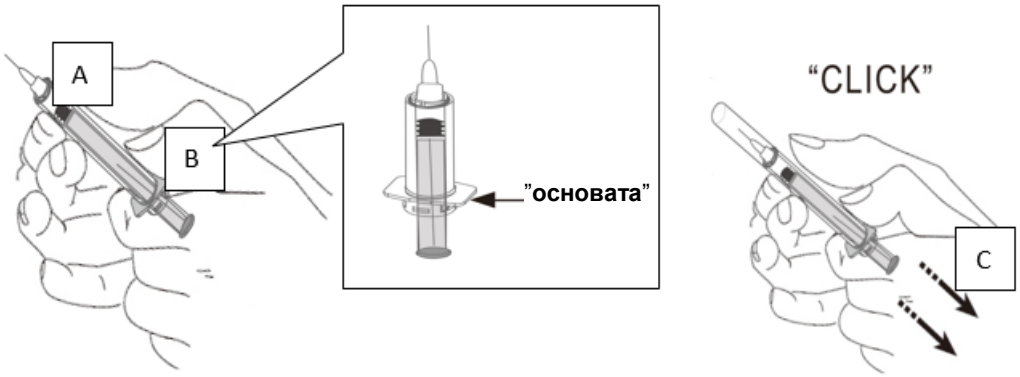


**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарственият продукт ще се инжектира в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън. Не отпускайте натиска върху буталото!

**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Дръжте здраво тубата на спринцовката с една ръка (A). С другата ръка задръжте основата, „крилата“ на спринцовката (B) и издърпайте основата, докато чуете щракащ звук (C). Сега използваната игла е напълно защитена




**11)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни,изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам
Нидерландия

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/032
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094
EU/1/16/1132/107
EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/115
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15/09/2016
Дата на последно подновяване: 26/08/2021

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа еноксапарин натрий (enoxaparin sodium) 12 000 IU анти-Xa активност (еквивалентни на 120 mg) в 0,8 ml вода за инжекции.

Еноксапарин натрий е биологично вещество, получено чрез алкална деполимеризация на хепарин бензилов естер, получен от свинска чревна лигавица.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция)
Бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Inhixa е показан при възрастни за:

- Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск, по-специално такива, които са подложени на ортопедична операция или обща хирургия, включително онкологична операция.
- Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване (например остра сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, тежки инфекции, ревматични заболявания) и намалена подвижност, с повишен риск от венозна тромбоемболия
- Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ), с изключение на БЕ, която изисква тромболитична терапия или хирургично лечение.
- Продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак.
- Предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.
- Остър коронарен синдром:
  - Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента, в комбинация с ацетилсалицилова киселина перорално (NSTEMI).
  - Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI), включително пациенти, които трябва да бъдат лекувани медикаментозно или с последваща перкутанна коронарна интервенция (PCI).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск*
Индивидуалният тромбоемболичен риск при пациентите може да се изчисли с помощта на валидиран модел за стратификация на риска.

- При пациенти с умерен риск от тромбоемболия, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 2000 IU (20 mg) веднъж дневно, приложени чрез подкожна инжекция. При операции с умерен риск, предоперативното започване на приложението (2 часа преди хирургичната интервенция) на 2000 IU (20 mg) еноксапарин натрий е с доказана ефикасност и безопасност.
  При пациенти с умерен риск, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи за минимален период от 7-10 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвижване). Профилактиката трябва да продължи, докато пациентът вече не е със значително намалена подвижност.
- При пациенти с висок риск от тромбоемболия, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно, приложени чрез подкожна инжекция, като за предпочитане се започне 12 часа преди операцията. Ако има нужда от започване на предоперативната профилактика с еноксапарин натрий по-рано от 12 часа (напр. високорискови пациенти в очакване на отложена ортопедична операция), последната инжекция трябва да се приложи не по-късно от 12 часа преди операцията и да се възобнови 12 часа след операцията.
    - При пациенти, подложени на голяма ортопедична операция, се препоръчва удължаване на антитромбозната профилактика до 5 седмици.
    - При пациенти с висок риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ), подложени на коремна или тазова операция поради карцином, се препоръчва удължаване на антитромбозната профилактика до 4 седмици.

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти*
Препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно чрез подкожна инжекция. Лечението с еноксапарин натрий се назначава за минимум 6 до 14 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвижване) на пациента. Не е установена полза от лечение за повече от 14 дни.

*Лечение на ДВТ със или без БЕ*
Еноксапарин натрий трябва да се приложи подкожно като инжекция от 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно или инжекция от 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно.
Схемата трябва да бъде избрана от лекаря на базата на индивидуална оценка, включително оценка на риска от тромбоемболия и риска от кървене. Схемата от 150 IU/kg (1,5 mg/kg), приложени веднъж дневно, трябва да се използва при пациенти без усложнения, с нисък риск от рецидив на ВТЕ. Схемата от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложени два пъти дневно, трябва да се използва при всички други пациенти, като тези със затлъстяване, със симптоматична БЕ, карцином, рецидивираща ВТЕ или проксимална венозна тромбоза (на *илиачната вена*).

Лечението с еноксапарин натрий обикновено се назначава за период средно 10 дни. Когато е подходящо, трябва да се започне перорална антикоагулантна терапия (вж. „Преминаване от еноксапарин натрий на перорални антикоагуланти“ в края на точка 4.2).

При продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак лекарите трябва внимателно да преценят индивидуалните рискове от тромбоемболия и кървене при пациента. Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg), прилагана два пъти дневно чрез подкожни инжекции в продължение на 5 до 10 дни, последвано от 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно подкожно инжектиране в продължение на до 6 месеца. Ползата от продължителната антикоагулантна терапия трябва да бъде оценена повторно след 6 месеца лечение.

*Предотвратяване на образуването на тромби по време на хемодиализа*
Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg) еноксапарин натрий.
При пациенти с висок риск от кървене, дозата трябва да се намали до 50 IU/kg (0,5 mg/kg) за двоен съдов достъп или 75 IU/kg (0,75 mg/kg) за единичен съдов достъп.

По време на хемодиализа еноксапарин натрий трябва да се инжектира в артериалната кръвна линия в началото на диализната сесия. Ефектът на тази доза обикновено е достатъчен за сесия от 4 часа; ако обаче се открият фибринови пръстени, например след по-дълга от нормалното сесия, може да се приложи допълнителна доза от 50 IU до 100 IU/kg (0,5 до 1 mg/kg).

Липсват данни при пациенти, които използват еноксапарин натрий за профилактика или лечение и по време на хемодиализни сесии.

*Остър коронарен синдром: лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента*

- Препоръчителната доза еноксапарин натрий за лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI е 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа чрез подкожна инжекция, приложена в комбинация с антитромбоцитна терапия. Лечението трябва да се приложи за най-малко 2 дни и да продължи до постигане на клинично стабилизиране. Обичайната продължителност на лечение е от 2 до 8 дни.
  Ацетилсалицилова киселина се препоръчва при всички пациенти без противопоказания, при начална перорална натоварваща доза от 150–300 mg (при нелекувани с ацетилсалицилова киселина пациенти) и поддържаща доза от 75–325 mg/ден дългосрочно, независимо от стратегията на лечение.

- За лечение на остър STEMI препоръчителната доза еноксапарин натрий е единична интравенозна болус инжекция от 3000 IU (30 mg) плюс доза от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена подкожно, последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена подкожно на всеки 12 часа (максимално 10 000 IU (100 mg) за всяка от първите две подкожни дози). Едновременно трябва да се приложи подходяща антитромбоцитна терапия, например ацетилсалицилова киселина перорално (75 mg до 325 mg веднъж дневно), освен ако няма противопоказания. Препоръчителната продължителност на лечение е 8 дни, или до изписване от болницата, което се случи първо. Когато се прилага в комбинация с тромболитично средство (фибрин-специфично или не фибрин-специфично), еноксапарин натрий трябва да се приложи от 15 минути преди до 30 минути след началото на фибринолитичната терапия.
    - За дозиране при пациенти на възраст ≥ 75 години вижте точка „Старческа възраст“.
    - При пациенти, лекувани с PCI, ако последната подкожна доза еноксапарин натрий е приложена по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, не е необходима допълнителна доза. Ако последното подкожно приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона, трябва да се приложи интравенозен болус еноксапарин натрий 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Специални популации

*Педиатрична популация*
Безопасността и ефикасността на еноксапарин натрий при педиатричната популация не са установени.
Липсват данни.

*Старческа възраст*

За всички показания, с изключение на STEMI, не е необходимо намаляване на дозата при пациенти в старческа възраст, освен ако бъбречната функция не е нарушена (вж. по-долу „бъбречно увреждане“ и точка 4.4).

За лечение на остър STEMI при пациенти в старческа възраст ≥75 години не трябва да се прилага начална интравенозна болус доза. Трябва да се започне със 75 IU/kg (0,75 mg/kg) подкожна инжекция на всеки 12 часа (максимална доза 7500 IU (75 mg) само за всяка от първите две подкожни дози, последвано от 75 IU/kg (0,75 mg/kg) подкожно за останалите дози). За дозиране при пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция вижте по-долу „бъбречно увреждане“ и точка 4.4.

*Чернодробно увреждане*

Има ограничени данни при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 5.1 и 5.2) и е необходимо повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 4.4).

*Бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2)*
*Тежко бъбречно увреждане*
Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <15 ml/min) поради липса на данни при тази популация извън показанието предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.

Таблица за дозиране при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс [15-30] ml/min):

| Показание | Схема на прилагане |
|---|---|
| Профилактика на венозна тромбоемболична болест | 2000 IU (20 mg) подкожно веднъж дневно |
| Лечение на ДВТ и БЕ | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно веднъж дневно |
| Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно веднъж дневно |
| Лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно веднъж дневно |
| Лечение на остър STEMI (пациенти на възраст под 75 години) | 1 x 3000 IU (30 mg) интравенозна болус инжекция плюс 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно и след това 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно на всеки 24 часа |
| Лечение на остър STEMI (пациенти на възраст над 75 години) | Без начална интравенозна болус доза, 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно и след това 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно на всеки 24 часа |

Препоръчаните корекции на дозата не се отнасят за показанието при хемодиализа.

*Умерено и леко бъбречно увреждане*
Въпреки че не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане, препоръчва се да се извършва внимателно клинично проследяване.

Начин на приложение

Inhixa не е предназначена за интрамускулно приложение и не трябва да се прилага по този начин.

При профилактика на венозна тромбоемболична болест след хирургична интервенция, лечение на ДВТ и БЕ, продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак,

лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI, еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

- При остър STEMI, лечението трябва да се започне с единична интравенозна болус инжекция, незабавно последвана от подкожна инжекция.
- За предотвратяване образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа, се прилага през артериалната линия на диализния кръг.

Предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба е готова за незабавна употреба.

Препоръчва се използване на туберкулинова спринцовка, или еквивалентна на нея, когато се използват ампули или многодозови флакони, за да се осигури точно изтегляне на подходящия обем от лекарствения продукт.

*Техника на подкожно инжектиране*

За предпочитане е инжектирането да се извършва при легнало положение на пациента. Еноксапарин натрий се прилага чрез дълбоко подкожно инжектиране.

При използване на предварително напълнените спринцовки не трябва да изгонвате въздушното мехурче от спринцовката преди инжектиране, за да избегнете загуба на част от лекарствения продукт. Когато количеството от лекарствения продукт, което трябва да се инжектира, трябва да се коригира въз основа на телесното тегло на пациента, трябва да използвате градуираните предварително напълнени спринцовки за да достигнете необходимия обем чрез изхвърляне на излишъка преди инжектиране. В някои случаи не е възможно да се постигне точната доза поради деленията на спринцовката и в такъв случай обемът се закръгля до най-близкото деление.

Приложението трябва да се извършва при редуване на лявата и дясната антеролатерална или постеролатерална част на коремната стена.

Иглата трябва да се въвежда в цялата си дължина вертикално в кожна гънка, внимателно прихваната между палеца и показалеца. Кожната гънка не трябва да се освобождава до завършване на инжектирането. След приложение мястото на инжектиране не трябва да не се разтрива.

Забележка за предварително напълнените спринцовки с автоматична обезопасяваща система: Обезопасяващата система се задейства в края на инжектирането (вж. указанията в точка 6.6).

В случай на самостоятелно приложение, пациентите трябва да бъдат съветвани да спазват указанията, дадени в листовката, включена в опаковката на този лекарствен продукт.

*Интравенозна (болус) инжекция (само за показанието остър STEMI)*

При остър STEMI лечението трябва да започне с единична интравенозна болус инжекция, незабавно последвана от подкожна инжекция.
За интравенозна инжекция може да се използва многодозов флакон или предварително напълнена спринцовка.
Еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез интравенозна система. Не трябва да се смесва или прилага едновременно с други лекарствени продукти. За да се избегне възможно смесване на еноксапарин натрий с други лекарствени продукти, избраният интравенозен достъп трябва да се промива с достатъчно количество натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% разтвор на глюкоза във вода за инжекции преди и след интравенозно болус приложение на еноксапарин натрий за промиване на порта на лекарствения продукт. Еноксапарин натрий може да се прилага безопасно с обикновен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции.

*Начален болус 3000 IU (30 mg)*
За началния болус 3000 IU (30 mg) с използване на градуирана предварително напълнена спринцовка еноксапарин натрий излишният обем трябва да се отстрани, за да останат само 3000 IU (30 mg) в спринцовката. Дозата от 3000 IU (30 mg) може да се инжектира директно в интравенозната система.

*Допълнителен болус за PCI, когато последното подкожно приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона.*
При пациенти, лекувани с перкутанна коронарна интервенция (PCI), трябва да се приложи допълнителен интравенозен болус 30 IU/kg (0,3 mg/kg), ако последното подкожно приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона.

За да се осигури точност на малкия обем, който трябва да се инжектира, препоръчително е лекарственият продукт да се разреди до 300 IU/ml (3 mg/ml).
За да се получи разтвор 300 IU/ml (3 mg/ml) с помощта на 6000 IU (60 mg) предварително напълнена спринцовка еноксапарин натрий, препоръчително е да се използва 50 ml инфузионен сак (т.е. или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции), както следва:
30 ml от разтвора трябва да се изтеглят от инфузионния сак със спринцовка и да бъдат изхвърлени. Трябва да се инжектира цялото съдържание на 6000 IU (60 mg) еноксапарин натрий предварително напълнена спринцовка в 20-те ml, останали в сака. Съдържанието на сака трябва внимателно да се смеси. След това трябва да се изтегли необходимия обем разреден разтвор със спринцовка за приложение в интравенозната система.

След като разреждането приключи, обемът за инжектиране може да се изчисли по следната формула [обем разреден разтвор (ml) = тегло на пациента (kg) x 0,1] или с помощта на таблицата по-долу. Препоръчва се разреждането да се извърши непосредствено преди употреба.

Обем, който да се инжектира през интравенозна система след приключване на разреждането при количество на активното вещество 300 IU (3 mg)/ml.

| Тегло | Необходима доза 30 IU/kg (0,3 mg/kg) | | Обем, който да се инжектира след разреждане до крайно количество на активното вещество 300 IU (3 mg)/ml |
|---|---|---|---|
| [kg] | IU | [mg] | [ml] |
| 45 | 1350 | 13,5 | 4,5 |
| 50 | 1500 | 15 | 5 |
| 55 | 1650 | 16,5 | 5,5 |
| 60 | 1800 | 18 | 6 |
| 65 | 1950 | 19,5 | 6,5 |
| 70 | 2100 | 21 | 7 |
| 75 | 2250 | 22,5 | 7,5 |
| 80 | 2400 | 24 | 8 |
| 85 | 2550 | 25,5 | 8,5 |
| 90 | 2700 | 27 | 9 |
| 95 | 2850 | 28,5 | 9,5 |
| 100 | 3000 | 30 | 10 |
| 105 | 3150 | 31,5 | 10,5 |
| 110 | 3300 | 33 | 11 |
| 115 | 3450 | 34,5 | 11,5 |
| 120 | 3600 | 36 | 12 |
| 125 | 3750 | 37,5 | 12,5 |
| 130 | 3900 | 39 | 13 |
| 135 | 4050 | 40,5 | 13,5 |
| 140 | 4200 | 42 | 14 |
| 145 | 4350 | 43,5 | 14,5 |
| 150 | 4500 | 45 | 15 |

*Инжектиране в артериална линия*

За предотвратяване образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа се прилага през артериалната линия на диализния кръг.

*Преминаване от еноксапарин натрий на перорални антикоагуланти*

*Преминаване от еноксапарин натрий на витамин К антагонисти (VKA)*
Клиничното проследяване и лабораторните изследвания [протромбиново време, изразено като Международно нормализирано съотношение (INR)] трябва да бъдат засилени, за да се проследява ефекта от VKA.
Тъй като има интервал преди VKA да достигне своя максимален ефект, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи при постоянна доза толкова дълго, колкото е необходимо, за да се поддържа INR в рамките на желания терапевтичен диапазон за показанието при два последователни теста.
При пациенти, които в момента получават VKA, VKA трябва да се прекрати и първата доза еноксапарин натрий трябва да се приложи, когато INR падне под терапевтичния диапазон.

*Преминаване от еноксапарин натрий на директни перорални антикоагуланти (DOAC)*
При пациенти, които в момента получават еноксапарин натрий, еноксапарин натрий трябва да се прекрати и да се започне DOAC 0 до 2 часа преди времето за следващото планирано приложение на еноксапарин натрий, съгласно КХП на DOAC.
При пациенти, които в момента получават DOAC, първата доза еноксапарин натрий трябва да се приложи в момента, когато трябва да се приеме следващата доза DOAC.

*Приложение при спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция*

Ако лекарят реши да приложи антикоагулация в условията на епидурална или спинална анестезия/аналгезия или лумбална пункция, се препоръчва внимателно неврологично проследяване поради риска от невроаксиални хематоми (вж. точка 4.4).

- *При дози, използвани за профилактика*
  Трябва да се спазва интервал без пунктиране с продължителност най-малко 12 часа между последната инжекция еноксапарин натрий при профилактични дози и поставянето на игла или катетър.
  При продължителни техники трябва да се спазва подобно интервал, или да се изчака най-малко 12 часа преди свалянето на катетъра.
  При пациенти с креатининов клирънс [15-30] ml/min, трябва да се обмисли удвояване на времето за пункция/поставяне на катетъра или свалянето му до най-малко 24 часа.
  2-часовото предоперативно започване на еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) не е съвместимо с невроаксиална анестезия.

- *При дози, използвани за лечение*
  Трябва да се спазва интервал без пунктиране с продължителност най-малко 24 часа между последната инжекция еноксапарин натрий при терапевтични дози и поставянето на игла или катетър (вж. също точка 4.3).
  При продължителни техники трябва да се спазва подобно отлагане от 24 часа преди свалянето на катетъра.
  При пациенти с креатининов клирънс [15-30] ml/min, трябва да се обмисли удвояване на времето за пункция/поставяне на катетъра, или сваляне до най-малко 48 часа.
  Пациентите, които получават дози два пъти дневно (напр. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) два пъти дневно, или 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно) трябва да пропуснат втората доза еноксапарин натрий, за да се има достатъчен интервал преди поставяне или сваляне на катетъра.

В тези времеви точки има все още откриваеми нива на анти-Ха активност и тези интервали не са гаранция, че ще се избегне образуването на невроаксиален хематом.
Също така трябва да се има предвид да не се използва еноксапарин натрий най-малко 4 часа след спинална/епидурална пункция или след свалянето на катетъра. Отлагането трябва да се базира на оценка на съотношението полза/риск, като се вземе предвид както рискът от тромбоза, така и рискът от кървене в условията на процедурата и рисковите фактори при пациента.

## 4.3 Противопоказания

Еноксапарин натрий е противопоказан при пациенти със:

- Свръхчувствителност към еноксапарин натрий, хепарин или производните му, включително други нискомолекулни хепарини (LMWH), или към някоя от останалите съставки, изброени в точка 6.1;
- Анамнеза за имуномедиирана, хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) през последните 100 дни или наличие на антитела в циркулацията (вж. също точка 4.4);
- Клинично значимо активно кървене и състояния, свързани с висок риск от кръвоизлив, включително скорошен хеморагичен инсулт, стомашно-чревна язва, наличие на злокачествено новообразувание с висок риск от кървене, скорошна мозъчна, спинална или офталмологична операция, доказани или предполагаеми варици на хранопровода, артериовенозни малформации, съдови аневризми или сериозни интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии;

- Спинална или епидурална анестезия или локорегионална анестезия, когато еноксапарин натрий е използван за лечение в последните 24 часа (вж. точка 4.4).

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Нискомолекулните хепарини (НМХ) са биологични лекарствени продукти. За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи

Еноксапарин натрий не може да се използва взаимнозаменяемо (единица за единица) с други нискомолекулни хепарини (LMWHs). Тези лекарствени продукти се различават по процес на производство, молекулно тегло, специфична анти-Ха и анти-IIа активност, единици, доза и клинична ефикасност и безопасност. Това води до разлики във фармакокинетиката и съответната биологична активност (напр. антитромбинова активност и тромбоцитни взаимодействия). Ето защо е необходимо специално внимание и спазване на указанията за употреба, специфични за всеки отделен лекарствен продукт.

Анамнеза за хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) (>100 дни)

Употребата на еноксапарин натрий при пациенти с анамнеза за имуномедиирана HIT през последните 100 дни или при наличие на антитела в циркулацията е противопоказана (вж. точка 4.3). Антителата в циркулацията може да персистират няколко години.
Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза (>100 дни) за хепарин-индуцирана тромбоцитопения без антитела в циркулацията Решението да се използва еноксапарин натрий в такъв случай трябва да се вземе само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след като са обсъдени алтернативни лечения, различни от хепарин (напр. данапароид натрий или лепирудин).

Проследяване броя на тромбоцитите

При пациенти с рак с брой тромбоцити под 80 G/l може да се помисли за антикоагулантно лечение само като се разгледа всеки случай поотделно и се препоръчва внимателно наблюдение.

Риск от антитяло-медиирана хепарин-индуцирана тромбоцитопения е налице и при нискомолекулните хепарини (LMWHs). Ако възникне тромбоцитопения, тя обикновено се явява между 5-ия и 21-ия ден след началото на лечението с еноксапарин натрий.
Рискът от HIT е по-голям при постоперативни пациенти, най-вече след сърдечна операция, и при пациенти с рак.
Поради това се препоръчва да се изследва броят на тромбоцитите преди започването на терапията с еноксапарин натрий и след това редовно в хода на лечението.
Ако има клинични симптоми, насочващи към HIT (нов епизод на артериална и/или венозна тромбоемболия, болезнени кожни лезии на мястото на инжектиране, алергични или анафилактични реакции по време на лечението), броят на тромбоцитите трябва да се измери. Пациентите трябва да са наясно, че може да се появят такива симптоми и ако това се случи, те трябва да информират своя лекар.
На практика, ако се наблюдава потвърдено значимо понижение на броя на тромбоцитите (30 до 50% от първоначалната стойност), лечението с еноксапарин натрий трябва незабавно да се прекрати и пациентите да преминат на друго алтернативно антикоагулантно лечение, различно от хепарин.

Кръвоизливи

Както и при другите антикоагуланти, може да възникне кървене на различни места. Ако настъпи кървене, трябва да се установи източникът на кръвоизлива и да се започне подходящо лечение.
Еноксапарин натрий, както и всякакъв друг вид антикоагулантна терапия трябва да се използва с повишено внимание при състояния с повишена вероятност от кървене, като например:

- нарушена хемостаза,
- анамнеза за пептична язва,
- скорошен исхемичен инсулт,
- тежка артериална хипертония,
- скорошна диабетна ретинопатия,
- неврохирургична или офталмологична операция,
- съпътстваща употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точка 4.5.).

Лабораторни изследвания

При дози, прилагани за профилактика на венозна тромбоемболия, еноксапарин натрий не повлиява значимо времето на кървене и общите кръвни коагулационни показатели, нито повлиява тромбоцитната агрегация или свързването на фибриногена с тромбоцитите.
При по-високи дози е възможно да се получи удължаване на aPTT (активирано парциално тромбопластиново време) и ACT (активирано време на съсирване). Удължаването на aPTT и ACT не е линейно свързано с увеличена антитромбозна активност на еноксапарин натрий и поради това тези показатели са неподходящи и ненадеждни за проследяване на активността на еноксапарин натрий.

Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция

Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция не трябва да се извършват в рамките на 24 часа от приложението на еноксапарин натрий в терапевтични дози (вж. също точка 4.3). Съобщени са случаи на невроаксиални хематоми при едновременна употреба на еноксапарин натрий и спинална/епидурална анестезия или спинална пункция, които са довели до продължителна или трайна парализа. Тези усложнения са редки при схеми на прилагане на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно или по-малко. Рискът от тези събития е по-висок при използването на постоянни епидурални катетри в следоперативния период, при едновременно приложение на други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), при травматично или многократно пунктиране на спиналното/епидуралното пространство или при пациенти с предишна операция на гръбначния стълб или деформация на гръбначния стълб.

За намаляване на потенциалния риск от кървене, свързано с епидурална или спинална анестезия/аналгезия и едновременно приложение на еноксапарин натрий, трябва да се вземе предвид фармакокинетичния профил на лекарствения продукт (вж. точка 5.2). Поставянето и отстраняването на епидурален катетър или лумбална пункция е най-добре да се извършва, когато антикоагулантният ефект на еноксапарин е нисък; все пак, точното време за достигане на достатъчно нисък антикоагулантен ефект при всеки пациент не е известно. При пациенти с креатининов клирънс [15-30 ml/min], са необходими допълнителни съображения, тъй като елиминирането на еноксапарин натрий е по-продължително (вж. точка 4.2).

Ако лекарят реши да приложи антикоагулантна терапия в случай на епидурална/спинална анестезия или лумбална пункция, трябва да се извършва често проследяване, с цел да се открият каквито и да било признаци и симптоми на неврологично увреждане, като болка в гърба, сензорни и моторни дефицити (изтръпване или слабост в долните крайници), дисфункция на червата или пикочния мехур. Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да уведомят своя лекар, ако усетят който и да било от гореспоменатите признаци и

симптоми. Ако се подозират признаци или симптоми на спинален хематом, трябва спешно да се започне диагностициране и лечение, включително декомпресия на гръбначния мозък, въпреки че такова лечение може да не предотврати неврологичните последици

Кожна некроза/кожен васкулит

Има съобщения за кожна некроза и кожен васкулит при употреба на LMWHs, при които е необходимо незабавно прекъсване на лечението.

Процедури за перкутанна коронарна реваскуларизация

За намаляване до минимум на риска от кървене след съдова манипулация в хода на лечението на нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента (NSTEMI) и остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI), строго се придържайте към препоръчителните интервали между инжектирането на дозите еноксапарин натрий. Важно е да се постигне хемостаза в мястото на пункция след PCI. В случай че се използва устройство за затваряне на съдовия достъп, дезилето може да се отстрани незабавно. Ако се използва метод за мануална компресия, дезилето трябва да се отстрани 6 часа след последната интравенозна/подкожна инжекция еноксапарин натрий. Ако е необходимо лечението с еноксапарин натрий да се продължи, следващата доза трябва да се назначи не по-рано от 6 до 8 часа след отстраняването на дезилето. Мястото на пункция трябва да се наблюдава за признаци на кървене или образуване на хематоми.

Остър инфекциозен ендокардит

Употреба на хепарин обикновено не се препоръчва при пациенти с остър инфекциозен ендокардит поради риска от мозъчен кръвоизлив. Ако такава употреба се счита за абсолютно необходима, решението трябва да се вземе само след внимателна оценка на индивидуалното съотношение полза/риск.

Механични сърдечни клапни протези

Приложението на еноксапарин натрий не е достатъчно проучено за нуждите на тромбопрофилактиката при пациенти с механични протези на сърдечните клапи. Съобщава се за изолирани случаи на тромбоза на протезирана сърдечна клапа при пациенти с механични протези на сърдечните клапи, получаващи еноксапарин натрий за тромбопрофилактика. Смущаващи фактори, включващи подлежащо заболяване и недостатъчни клинични данни, ограничават възможността за оценка на тези случаи. Някои от тези случаи са бременни жени, при които тромбозата е довела до смърт на майката и плода.

*Бременни жени с механични протези на сърдечните клапи*

Приложението на еноксапарин натрий за тромбопрофилактика при бременни жени с механични протези на сърдечните клапи не е достатъчно проучено. При клинично проучване при бременни жени с механични сърдечни клапи, получаващи еноксапарин натрий (100 IU/kg два пъти дневно (1 mg/kg два пъти дневно)) с цел понижаване на риска от тромбоемболизя, при 2 от 8 жени са се образували тромби, довели до блокиране на клапата, което е довело до смърт на майката и плода. Има отделни постмаркетингови съобщения за клапна тромбоза при бременни жени с механични сърдечни клапи по време на прилагането на еноксапарин натрий за тромбопрофилактика. При бременните жени със сърдечни клапи, протезирани с механична протеза, може да има повишен риск от тромбоемболия.

Старческа възраст

Не се наблюдава тенденция към увеличаване на кървенето при хора в старческа възраст в профилактичния дозов диапазон. Пациентите в старческа възраст (особено пациенти на 80 и повече години) може да са изложени на повишен риск от усложнения, свързани с кървене, в

терапевтичния дозов диапазон. Препоръчва се внимателно клинично проследяване и намаляване на дозата при пациенти на възраст над 75 години, лекувани за остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане е налице увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий, което повишава риска от кървене. При тези пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване като може да се обмисли и биологично проследяване чрез измерване на анти-Ха активността (вж. точки 4.2 и 5.2).
Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 15 ml/min) поради липса на данни при пази популация, извън показанието предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.
При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-30 ml/min), тъй като експозицията на еноксапарин натрий е значително повишена, се препоръчва корекция на дозата в терапевтичния и профилактичния дозов диапазон (вж. точка 4.2).
Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при чернодробно увреждане поради повишен потенциал за кървене. Коригирането на дозата на базата на проследяване на нивата на анти-Ха активността не е надеждно при пациенти с чернодробна цироза и не се препоръчва (вж. точка 5.2)

Ниско телесно тегло

При жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и мъже с ниско телесно тегло (<57 kg), е наблюдавано увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий при профилактични дози (некоригирани според теглото), което може да доведе до по-висок риск от кървене. Поради това, при такива пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване (вж. точка 5.2).

Пациенти със затлъстяване

Пациентите със затлъстяване са с повишен риск от тромбоемболия. Безопасността и ефикасността на профилактичните дози при пациенти със затлъстяване (BMI >30 kg/m$^2$) не са напълно определени и няма консенсус относно коригирането на дозата. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на тромбоемболия.

Хиперкалиемия

Хепарините могат да потиснат надбъбречната секреция на алдостерон, което води до хиперкалиемия (вж. точка 4.8), особено при пациенти със захарен диабет, хронична бъбречна недостатъчност, предшестваща метаболитна ацидоза, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че повишават калия (вж. точка 4.5). Плазмените нива на калий трябва да се следят редовно, особено при пациенти, изложени на риск.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Остра генерализирана екзантематозна пустулоза

Във връзка с лечението с еноксапарин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна

пустулоза (AGEP) с неизвестна честота. Когато се предписва лекарството пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и трябва да бъдат наблюдавани внимателно за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи за тези реакции, прилагането на еноксапарин трябва да бъде спряно незабавно и трябва да се помисли за алтернативно лечение (при необходимост).

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо приложение не се препоръчва

*Лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точка 4.4)*

Препоръчително е, ако няма стриктни показания, лекарствените продукти, повлияващи хемостазата, да се прекратят преди започване на лечение с еноксапарин натрий. Ако комбинацията е показана, еноксапарин натрий трябва да се използва при внимателно клинично и лабораторно проследяване, ако е подходящо. Тук се включват лекарствени продукти като:

- салицилати за системно приложение, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и НСПВС, включително кеторолак,
- други тромболитици (напр. алтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа) и антикоагуланти (вж. точка 4.2).

Съпътстващо приложение с повишено внимание

Следните лекарствени продукти могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при повишено внимание:

*Други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата, като например*:

- инхибитори на тромбоцитната агрегация, включително ацетилсалицилова киселина, приложена с антиагрегантна доза (кардиопротекция), клопидогрел, тиклопидин и гликопротеин IIb/IIIa антагонисти, показани при остър коронарен синдром, поради риск от кървене.
- декстран 40,
- системни глюкокортикоиди.

*Лекарствени продукти, повишаващи нивата на калий*

Лекарствени продукти, които повишават серумните нива на калий, могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при внимателно клинично и лабораторно наблюдение (вж. точки 4.4 и 4.8).

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

При хора няма данни, че еноксапарин натрий преминава плацентарната бариера по време на втория и третия триместър от бременността. Няма информация за първия триместър. Проучванията при животни не показват данни за фетотоксичност или тератогенност (вж. точка 5.3). Данните при животни показват, че преминаването на еноксапарин натрий през плацентата е минимално.

Еноксапарин натрий трябва да се прилага по време на бременност, само ако е клинично необходимо.

Бременните жени, които получават еноксапарин натрий, трябва да се проследяват внимателно за признаци на кървене или прекомерна антикоагулация и трябва да бъдат предупредени относно риска от кървене. Като цяло наличните данни показват, че няма доказателства за повишен риск от кръвоизлив, тромбоцитопения или остеопороза в сравнение с риска, наблюдаван при жени, които не са бременни, освен този, който се наблюдава при бременни жени с изкуствени сърдечни клапи (вж. точка 4.4).

Ако се планира епидурална анестезия, се препоръчва лечението с еноксапарин натрий да се преустанови преди това (вж. точка 4.4).

Кърмене

Не е известно дали непроменеият еноксапарин се екскретира в кърмата при хора. При плъхове в период на лактация, преминаването на еноксапарин или неговите метаболити в млякото е много ниско. Пероралната абсорбция на еноксапарин натрий е малко вероятна. Inhixa може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Няма клинични данни за еноксапарин натрий по отношение на фертилитета. Проучванията при животни не показват ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Еноксапарин натрий не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Еноксапарин натрий е оценен при повече от 15 000 пациенти, които са приемали еноксапарин натрий в клинични изпитвания. В това число са включени 1776 за профилактика на ДВТ, след ортопедична или коремна операция при пациенти с риск от тромбоемболични усложнения; 1169 за профилактика на ДВТ при консервативно лекувани пациенти с остри заболявания и силно затруднена подвижност; 559 при лечение на дълбока венозна тромбоза със или без белодробна емболия; 1578 при лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец и 10 176 при лечение на остър STEMI.

Схемата на прилагане на еноксапарин натрий по време на тези клинични изпитвания варира в зависимост от показанията. Дозата на еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) подкожно веднъж дневно за профилактика на ДВТ след хирургична операция или при консервативно лекувани пациенти с остри заболявания и силно затруднено движение. При лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) със или без белодробна емболия (БЕ) пациентите, приемащи еноксапарин натрий, са получавали дози от 100 IU/kg (1 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа или 150 IU/kg (1,5 mg/kg) подкожно веднъж дневно. В клиничните изпитвания за лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец са прилагани дози 100 IU/kg (1 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа, а в клиничното изпитване за лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента схемата на прилагане на еноксапарин натрий е 3000 IU (30 mg) интравенозна болус инжекция, последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа.

Кръвоизливи, тромбоцитопения и тромбоцитоза са най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните изпитвания (вж. точка 4.4 и „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу).

Профилът на безопасност на еноксапарин за продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак е подобен на неговия профил на безопасност при лечение на ДВТ и БЕ.

Във връзка с лечението с еноксапарин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Други нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания и съобщавани по време на постмаркетинговия опит (*показва реакциите от постмаркетинговия опит), са подробно изброени по-долу.
Честотата е определена както следва: много чести (≥ 1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до 1/1000); много редки (<1/10 000) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системо-органен клас, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

*Нарушения на кръвта и лимфната система*
Чести: кръвоизливи, хеморагична анемия*, тромбоцитопения, тромбоцитоза
Редки: еозинофилия*
Редки: случаи на имуноалергична тромбоцитопения с тромбоза; при някои от тях тромбозата е усложнена с инфаркт на органи или исхемия на крайник (вж. точка 4.4)

*Нарушения на имунната система*
Чести: алергична реакция
Редки: анафилактични/анафилактоидни реакции, включително шок*

*Нарушения на нервната система*
Чести: главоболие*

*Съдови нарушения*
Редки: спинален хематом* (или невроаксиален хематом). Тези реакции са довели до различна степен на неврологично увреждане, включително продължителна или трайна парализа (вж. точка 4.4)

*Хепатобилиарни нарушения*
Много чести: повишение на чернодробните ензими (главно трансаминази > 3 три пъти горната граница на нормата)
Нечести: хепатоцелуларно чернодробно увреждане*
Редки: холестатично чернодробно увреждане*

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*
Чести: уртикария, пруритус, еритема
Нечести: булозен дерматит
Редки: алопеция*
Редки: кожен васкулит*, кожна некроза*, обичайно възникващи на мястото на инжектиране (тези явления обикновено се предшестват от пурпура или инфилтрирани и болезнени еритематозни плаки).
Възли на мястото на инжектиране* (възпалителни възли, които не са кистозни образувания, изпълнени с еноксапарин). Те се разнасят след няколко дни и не трябва да са причина за прекратяване на лечението.
С неизвестна честота: Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*
Редки: остеопороза* след продължителна терапия (повече от 3 месеца)

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*
Чести: хематом на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, други реакции на мястото на инжектиране (напр. оток, кръвоизлив, свръхчувствителност, възпаление, уплътнение, болка или реакция)
Нечести: локално дразнене; кожна некроза на мястото на инжектиране

*Изследвания*

Редки: хиперкалиемия* (вж. точки 4.4 и 4.5).

Описание на избрани нежелани реакции

*Кръвоизливи*
Те включват масивни кръвоизливи, съобщени при 4,2 % от пациентите (хирургични пациенти). Някои от тези случаи са били летални. При хирургични пациенти хеморагичните усложнения се считат за сериозни, ако (1) кръвоизливът причинява значимо клинично събитие или (2) е придружен от намаляване на хемоглобина ≥ 2 g/dl или трансфузия на 2 или повече единици кръвни продукти. Ретроперитонеалните и вътречерепните кръвоизливи винаги се считат за сериозни.
Както и при другите антикоагуланти, кръвоизлив може да настъпи при наличие на съществуващи рискови фактори като: органични лезии със склонност към кървене, инвазивни процедури или едновременна употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точки 4.4 и 4.5).

| Системо-органен клас | Профилактика при хирургични пациенти | Профилактика при консервативно лекувани пациенти | Лечение при пациенти с ДВТ със или без БЕ | Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | Лечение при пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец | Лечение при пациенти с остър миокарден инфаркт със ST елевация |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* | *Много чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Редки:* **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а] | *Много чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Нечести:* **Вътречерепен кръвоизлив Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести* [б]*:* **Кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Редки:* **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Нечести:* **Вътречерепен кръвоизлив Ретроперитонеален кръвоизлив** |

[а:] като хематом, екхимоза, различна от тази на инжекционното място, раневи хематом, хематурия, епистаксис и стомашно-чревен кръвоизлив.
[б]: честота въз основа на ретроспективно проучване на регистър, включващ 3526 пациенти (вж. точка 5.1)

*Тромбоцитопения и тромбоцитоза (вж. точка 4.4, Проследяване броя на тромбоцитите)*

| Системо-органен клас | Профилактика при хирургични пациенти | Профилактика при консервативно лекувани пациенти | Лечение при пациенти с ДВТ с или без БЕ | Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | Лечение на пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец | Лечение при пациенти с остър миокарден инфаркт с ST елевация |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* | *Много чести:* **Тромбоцитоза[б]**<br><br>*Чести:* **Тромбоцитопения** | *Нечести:* **Тромбоцитопения** | *Много чести:* **Тромбоцитоза[б]**<br><br>*Чести:* **Тромбоцитопения** | *С неизвестна честота:* **Тромбоцитопения** | *Нечести:* **Тромбоцитопения** | *Чести:* **Тромбоцитоза[б]** **Тромбоцитопения**<br>*Много редки:* **Имуноалергична тромбоцитопения** |

[б]: Повишени тромбоцити >400 G/L

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на еноксапарин натрий при деца не са установени (вж. точка 4.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

Случайното предозиране с еноксапарин натрий след интравенозно, екстракорпорално или подкожно приложение може да доведе до хеморагични усложнения. След перорален прием дори на високи дози, няма вероятност еноксапарин натрий да бъде абсорбиран.

Лечение

Антикоагулантните ефекти до голяма степен могат да бъдат неутрализирани чрез бавно интравенозно инжектиране на протамин. Дозата на протамин зависи от дозата на инжектирания еноксапарин натрий, 1 mg протамин неутрализира антикоагулантния ефект на 100 IU (1 mg) еноксапарин натрий, ако еноксапарин натрий е бил приложен през предходните 8 часа. Инфузия от 0,5 mg протамин за всеки 100 IU (1 mg) еноксапарин натрий може да се приложи, ако еноксапарин натрий е бил приложен повече от 8 часа преди прилагането на протамин, или ако се прецени, че е необходимо да се направи втора доза протамин. 12 часа след инжектирането на еноксапарин натрий може да не се наложи прилагането на протамин. Дори и при високи дози протамин обаче анти-Ха активността на еноксапарин натрий никога

не се неутрализира напълно (най-много около 60%) (вж. информацията за предписване на протаминовите соли).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, хепаринова група. АТС код: B01A B05

Inhixa е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Фармакодинамични ефекти

Еноксапарин натрий е нискомолекулен хепарин (LMWH) със средно молекулно тегло около 4500 далтона, при който антитромбозните и антикоагулантни свойства на стандартния хепарин са разделени. Активното вещество е натриева сол.

В *in vitro* пречистена система, еноксапарин натрий притежава висока анти-Xa активност (приблизително 100 IU/mg) и ниска анти-IIa или антитромбинова активност (приблизително 28 IU/mg), със съотношение 3,6. Тези антикоагулантни свойства се медиират чрез анти-тромбин III (ATIII), което води до антитромбозна активност при хора.

Освен анти-Xa/IIa активност, допълнителни антитромбозни и противовъзпалителни свойства на еноксапарин са били установени при здрави хора и пациенти, както и при неклинични модели. Това включва ATIII-зависимо инхибиране на други коагулационни фактори, като фактор VIIa, индукция на освобождаването на ендогенен инхибитор на пътя на тъканния фактор (TFPI), както и намалено освобождаване на фактора на von Willebrand (VWF) от съдовия ендотел в кръвообращението. Известно е, че тези фактори допринасят за цялостния антитромбозен ефект на еноксапарин натрий.
Когато се използва за профилактика, еноксапарин натрий не повлиява съществено aPTT. Когато се използва за лечение, aPTT може да бъде удължено до 1,5-2,2 пъти контролното време при максимална активност.

Клинична ефикасност и безопасност

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест, свързана с хирургична интервенция*

*Разширена профилактика на ВТЕ след ортопедична операция*
В двойносляпо проучване с разширена профилактика при пациенти, подложени на протезиране на тазобедрената става, 179 пациенти без венозна тромбоемболична болест, първоначално лекувани по време на хоспитализацията с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) подкожно, са рандомизирани след изписването на схема с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) (n=90) веднъж дневно, подкожно, или с плацебо (n=89) за период от 3 седмици. Честотата на ДВТ по време на разширена профилактика е значително по-ниска за еноксапарин натрий, в сравнение с плацебо, като не са били съобщени случаи на БЕ. Не е наблюдавано масивно кървене.
Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | Еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно n (%) | Плацебо веднъж дневно подкожно n (%) |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| Всички пациенти на разширена профилактика | 90 (100) | 89 (100) |
| Общо ВТЕ | 6 (6,6) | 18 (20,2) |
| • Общо ДВТ (%) | 6 (6,6)* | 18 (20,2) |
| • Проксимална ДВТ (%) | 5 (5,6)# | 7 (8,8) |

*p-стойност спрямо плацебо = 0,008
#p-стойност спрямо плацебо = 0,537

Във второ двойносляпо проучване 262 пациенти без ВТЕ болест, подложени на протезиране на тазобедрената става, първоначално лекувани, по време на хоспитализацията, с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) подкожно, са рандомизирани след изписването на схема с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) (n=131) веднъж дневно, подкожно, или с плацебо (n=131) за период от 3 седмици. Подобно на първото проучване, честотата на ВТЕ по време на разширена профилактика е значително по-ниска за еноксапарин натрий, в сравнение с плацебо, за ВТЕ общо (еноксапарин натрий 21 [16%] спрямо плацебо 45 [34,4%]; p=0,001) и проксимална ДВТ (еноксапарин натрий 8 [6,1%] спрямо плацебо 28 [21,4%]; p=<0,001). Не е открита разлика в случаите на масивно кървене между еноксапарин натрий и групата на плацебо.

*Разширена профилактика на ДВТ след онкологична хирургия*
Двойносляпо, многоцентрово изпитване сравнява четириседмична и едноседмична схема на профилактика с еноксапарин натрий по отношение на безопасност и ефикасност при 332 пациенти, подложени на елективна операция за рак в коремната кухина или таза. Пациентите са получавали еноксапарин натрий (4000 IU (40 mg) подкожно) дневно за 6 до 10 дни и след това са рандомизирани да получават еноксапарин натрий или плацебо за още 21 дни. Извършена е билатерална венография между 25 и 31-ия ден, или по-рано, ако са настъпили симптоми на венозна тромбоемболия. Пациентите са проследени в продължение на три месеца. Профилактиката с еноксапарин натрий за четири седмици след операция за рак на коремната кухина или таза значително намалява честотата на венографски потвърдена тромбоза, в сравнение с профилактика с еноксапарин натрий за една седмица. Честотата на венозна тромбоемболия в края на двойносляпата фаза е съответно 12,0 % (n=20) в плацебо групата и 4,8% (n=8) в групата на еноксапарин натрий; p=0,02. Тази разлика персистира на третия месец [13,8% спрямо 5,5% (n=23 спрямо 9), p=0,01]. Не са наблюдавани разлики в честотата на кървене или други усложнения по време на двойнослепия период или периода на проследяване.

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване и намалена подвижност*

В двойносляпо, многоцентрово, паралелногрупово проучване еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) или 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно е сравнен с плацебо при профилактика на ДВТ при консервативно лекувани пациенти с тежко ограничена подвижност по време на остро заболяване (определена като разстояние, изминато пеша <10 метра за ≤3 дни). Това проучване включва пациенти със сърдечна недостатъчност (Клас III или IV по NYHA), остра дихателна недостатъчност или усложнена хронична дихателна недостатъчност и остра инфекция, или остър ревматизъм, ако е свързан с поне един рисков фактор за ВТЕ (възраст ≥75 години, рак, предишна ВТЕ, затлъстяване, варикозни вени, хормонална терапия и хронична сърдечна или дихателна недостатъчност).
Общо 1102 пациенти са включени в проучването като 1073 пациенти са лекувани. Лечението е продължило 6 до 14 дни (медиана на продължителност 7 дни). Когато се прилага с доза 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно, еноксапарин натрий намалява значително честотата на ВТЕ в сравнение с плацебо. Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | Еноксапарин натрий | Еноксапарин натрий | Плацебо |
|---|---|---|---|

| | 2000 IU (20 mg) веднъж дневно подкожно n (%) | 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно n (%) | n (%) |
|---|---|---|---|
| Всички консервативно лекувани пациенти по време на остро заболяване | 287 (100) | 291(100) | 288 (100) |
| Общо ВТЕ (%) | 43 (15,0) | 16 (5,5)* | 43 (14,9) |
| • Общо ДВТ (%) | 43 (15,0) | 16 (5,5) | 40 (13,9) |
| • Проксимална ДВТ (%) | 13 (4,5) | 5 (1,7) | 14 (4,9) |

ВТЕ = венозни тромбобемболични събития, които включват ДВТ, БЕ и смърт, за която се счита, че има тромбоемболичен произход.
* p-стойност спрямо плацебо = 0,0002

Приблизително 3 месеца след включването, честотата на ВТЕ остава значително по-ниска в групата на лечение с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg), спрямо групата на лечение с плацебо.
Общата честотана кървене и честотата на масивно кървене са съответно 8,6% и 1,1% в групата на плацебо, 11,7% и 0,3% в групата на еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) и 12,6% и 1,7% в групата на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg).

*Лечение на ДВТ със или без БЕ*
В многоцентрово, паралелногрупово проучване 900 пациенти с остра ДВТ на долния крайник със или без БЕ са рандомизирани на стационарно (болнично) лечение с (i) еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно s.c., (ii) еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа подкожно, или (iii) хепарин интравенозен болус (5000 IU), последвано от продължителна инфузия (прилагана за постигане на aPTT от 55 до 85 секунди). Общо 900 пациенти са рандомизирани в проучването и всички пациенти са били лекувани. Всички пациенти са получавали също и варфарин натрий (дозата е коригирана в съответствие с протромбиновото време за постигане на INR от 2,0 до 3,0), като приложението е започнало до 72 часа от началото на лечението с еноксапарин натрий или стандартното лечение с хепарин и е продължило 90 дни. Лечението с еноксапарин натрий или стандартното лечение с хепарин е приложено за най-малко 5 дни, докато се постигне прицелна стойност на INR за варфарин натрий. Двете схеми с еноксапарин натрий са еквивалентни на стандартното лечение с хепарин по отношение на намаляването на риска от рецидивираща венозна тромбоемболия (ДВТ и/или БЕ). Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | Еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно подкожно n (%) | Еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно подкожно n (%) | Хепарин коригирано въз основа на aPTT интравенозна терапия n (%) |
|---|---|---|---|
| Всички лекувани пациенти с ДВТ със или без БЕ | 298 (100) | 312 (100) | 290 (100) |
| Общо ВТЕ (%) | 13 (4,4)* | 9 (2,9)* | 12 (4,1) |
| • Само ДВТ (%) | 11 (3,7) | 7 (2,2) | 8 (2,8) |
| • Проксимална ДВТ (%) | 9 (3,0) | 6 (1,9) | 7 (2,4) |
| • БЕ (%) | 2 (0,7) | 2 (0,6) | 4 (1,4) |

ВТЕ = венозно тромбоемболично събитие (ДВТ и/или БЕ)

*95% доверителни интервали за разликите в лечението за общите събития на ВТЕ са:

- еноксапарин натрий веднъж дневно спрямо хепарин (-3,0 до 3,5)
- еноксапарин натрий на 12 часа спрямо хепарин (-4,2 до 1,7).

Честотата на масивно кървене е съответно 1,7% в групата на еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно, 1,3% в групата на еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно и 2,1% в групата на хепарин.

*Продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак*

При клинични изпитвания с ограничен брой пациенти съобщаваните честоти на поява на рецидивиращ ВТЕ при пациенти, лекувани с еноксапарин, прилаган веднъж или два пъти дневно в продължение на 3 до 6 месеца, изглеждат сравними с тези с варфарин.

Ефективността в реални условия е оценена в кохорта от 4451 пациенти със симптоматична ВТЕ и активен рак от мултинационалния регистър RIETE на пациенти с ВТЕ и други тромботични състояния. 3526 пациенти са получавали подкожно еноксапарин до 6 месеца и 925 пациенти са получавали тинзапарин или далтепарин подкожно. Сред 3526 пациенти, получаващи лечение с еноксапарин, 891 пациенти са лекувани с 1,5 mg/kg веднъж дневно като начална терапия и е прилаганопродължително лечение до 6 месеца (само веднъж дневно), 1854 пациенти са получавали първоначалнасхема 1,0 mg/kg два пъти дневно и продължително лечение до 6 месеца (два пъти дневно самостоятелно) и 687 пациенти са получавали 1,0 mg/kg два пъти дневно като първоначално лечение, последвано от 1,5 mg/kg веднъж дневно (два пъти дневно-веднъж дневно) като продължително лечение до 6 месеца. Средната продължителност и медианата на продължителността на лечението до промяна на схемата са съответно 17 дни и 8 дни. Няма значителна разлика по отношение на честотата на рецидив на ВТЕ между двете групи на лечение (вж. таблицата), като еноксапарин отговаря на предварително определения критерий за неинфериорност 1,5 (HR, коригиран със съответните ковариати 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Няма статистически значима разлика между двете групи на лечение по отношение на относителния риск от масивен (фатален или нефатален) кръвоизлив и смърт поради всякакви причини (вж. таблицата).

**Таблица. Резултати за ефикасност и безопасност в проучването RIETECAT**

| **Резултат** | **Еноксапарин n=3526** | **Други НМХ n=925** | **Коригирани коефициенти на риск за еноксапарин/други НМХ [95% доверителен интервал]** |
|---|---|---|---|
| Рецидиви на ВТЕ | 70 (2,0%) | 23 (2,5%) | 0,817, [0,499-1,336] |
| Масивен кръвоизлив | 111 (3,1%) | 18 (1,9%) | 1,522, [0,899-2,577] |
| Немасивен кръвоизлив | 87 (2,5%) | 24 (2,6%) | 0,881, [0,550-1,410] |
| Обща смърт | 666 (18,9%) | 157 (17,0%) | 0,974, [0,813-1,165] |

По-долу е предоставен преглед на резултатите по схема на лечение, използвана в проучването RIETECAT сред пациентите, завършили 6-месечно лечение:

**Таблица. Резултати за период от 6-месеца при пациенти, завършили 6-месечно лечение, по различни схеми**

| **Резултат N (%) (95% CI)** | **Еноксапарин, всички схеми** | | | | | **НМХ разрешен за употреба** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Еноксапарин, всички схеми** | **Еноксапарин веднъж** | **Еноксапарин два** | **Еноксапарин два** | **Еноксапарин веднъж** | **Еноксапарин, повече** |

| | | дневно | пъти дневно | пъти дневно към веднъж дневно | дневно към два пъти дневно | от едно премин аване | в ЕС |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N=1432 | N=444 | N=529 | N=406 | N=14 | N=39 | N=428 |
| Рецидиви на ВТЕ | 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%) |
| Масивен кръвоизлив (фатален или нефатален) | 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%) |
| Немасивни кръвоизливи с клинично значение | 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%) |
| Смърт поради всякакви причини | 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%) |
| Фатална БЕ или смърт, свързана с фатален кръвоизлив | 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%) |
| *Всички данни с 95% CI | | | | | | | |

*Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST сегмента*

В голямо многоцентрово проучване 3171 пациенти, включени в острата фаза на нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец са рандомизирани да получават в комбинация с ацетилсалицилова киселина (100 до 325 mg веднъж дневно) еноксапарин натрий подкожно 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа или нефракциониран хепарин интравенозно, коригиран въз основа на аРТТ. Пациентите са лекувани в болница за минимум 2 дни и максимум 8 дни, до постигане на клинично стабилизиране, реваскуларизационни процедури или изписване от болница. Пациентите са проследявани в продължение на 30 дни. В сравнение с хепарин, еноксапарин натрий значително намалява комбинираната честота на стенокардия, миокарден инфаркт и смърт, с намаление от 19,8 на 16,6% (16,2% намаление на относителния риск) на 14-ия ден. Това намаляване на комбинираната честота се поддържа след 30 дни (от 23,3 на 19,8%; намаление на относителния риск с 15%).
Няма значими разлики в честотата на масивни кръвоизливи, въпреки по-голямата честота на кръвоизлив на мястото на подкожно инжектиране.

*Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента*

В голямо многоцентрово проучване 20 479 пациенти със STEMI, подходящи за фибринолитична терапия, са рандомизирани да получават еноксапарин натрий като единичен интравенозен болус 3000 IU (30 mg) плюс подкожна инжекция 100 IU/kg (1 mg/kg), последвана от подкожна инжекция на 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа или нефракциониран хепарин интравенозно, коригиран въз основа на аРТТ, в продължение на 48 часа. Всички пациенти са лекувани също и с ацетилсалицилова киселина за минимум 30 дни. Стратегията за дозиране на еноксапарин натрий е коригирана при няколко пациенти с тежко бъбречно увреждане и при хора в старческа възраст най-малко 75 години. Подкожните

инжекции на еноксапарин натрий са прилагани до изписване от болница или за максимален период от осем дни (което настъпи първо).
4716 пациенти са били подложени на перкутанна коронарна интервенция (PCI) като са получавали антитромбозна терапия със заслепен изпитван лекарствен продукт. Ето защо при пациентите на еноксапарин натрий PCI трябва да се извърши на фона на прилагане на еноксапарин натрий (без смяна) по схемата, установена в предишните проучвания, т.е. без прилагане на допълнителна доза, ако последното подкожно приложение е извършено по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, и с интравенозен болус 30 IU/ kg (0,3 mg/kg) еноксапарин натрий, ако последното подкожно приложение е извършено повече от 8 часа преди раздуването на балона.
Еноксапарин натрий, в сравнение с нефракциониран хепарин, значително намалява честотата на първичната крайна точка, която е съставна от смърт по всякаква причина, или миокарден реинфаркт в първите 30 дни след рандомизацията [9,9% в групата на еноксапарин натрий, спрямо 12,0% в групата на нефракциониран хепарин], с намаление на относителния риск със 17% (p<0,001).
Ползите от лечението с еноксапарин натрий, видими за редица резултати за ефикасност, настъпват на 48-ия час, когато е налице намаление с 35% на относителния риск от миокарден реинфаркт, в сравнение с лечението с нефракциониран хепарин (p <0,001).
Благоприятният ефект на еноксапарин натрий по отношение на първичната крайна точка се наблюдава във всички основни подгрупи, включително възраст, пол, локализация на инфаркта, анамнеза за диабет, анамнеза за предишен миокарден инфаркт, вид на приложения фибринолитик и време до лечение с изпитвания лекарствен продукт.
Наблюдава се значима полза от лечението с еноксапарин натрий, в сравнение с нефракциониран хепарин, при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция в рамките на 30 дни след рандомизацията (намаление на относителния риск с 23%), или които са лекувани консервативно (намаление на относителния риск с 15%, p=0,27 за взаимодействие).
Честотата на 30-дневната съставна крайна точка от смърт, миокарден реинфаркт или вътречерепен кръвоизлив (мярка за нетната клинична полза) е значимо по-ниска (p<0,0001) в групата на еноксапарин натрий (10,1%), в сравнение с групата на хепарин (12,2%), което представлява намаление на относителния риск със 17% в полза на лечението с еноксапарин натрий.
Честотата на масивно кървене на 30-ия ден е значително по-висока (p<0,0001) в групата на еноксапарин натрий (2,1%) спрямо групата на хепарин (1,4%). Наблюдавана е по-висока честота на стомашно-чревен кръвоизлив в групата на еноксапарин натрий (0,5%), в сравнение с групата на хепарин (0,1%), докато честотата на вътречерепен кръвоизлив е сходна в двете групи (0,8% с еноксапарин натрий спрямо 0,7% с хепарин).
Благоприятният ефект на еноксапарин натрий върху първичната крайна точка, наблюдаван по време на първите 30 дни се запазва за 12-месечния период на наблюдение.

*Чернодробно увреждане*

На базата на литературни данни, употребата на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) при пациенти с цироза (Child-Pugh клас B-C) изглежда е безопасна и ефективна за предотвратяване на тромбоза на порталната вена. Трябва да се отбележи, че литературните проучвания може да имат ограничения. Необходимо е повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане, тъй като тези пациенти имат повишен потенциал за кървене (вж. точка 4.4) и не са провеждани официални проучвания за установяване на дозата при пациенти с цироза (Child-Pugh клас A, B или C).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Общи характеристики

Фармакокинетичните показатели на еноксапарин натрий са изследвани предимно по отношение на времевата крива на плазмената анти-Xa активност, а също и на анти-IIa активността, при препоръчителните дозови интервали след еднократно и многократно подкожно приложение и

след еднократно интравенозно приложение. Количественото определяне на анти-Ха и анти-IIа фармакокинетичното действие е извършено по валидирани амидолитични методи.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на еноксапарин натрий след подкожно инжектиране е приблизително100% въз основа на анти-Ха активността.

Могат да се използват различни дози, състави и схеми на прилагане.
Средната максимална плазмена анти-Ха активност се наблюдава 3 до 5 часа след подкожно инжектиране и достига приблизително 0,2, 0,4, 1,0 и 1,3 анти-Ха IU/ml след еднократно подкожно приложение на дози съответно 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg и 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg и 1,5 mg/kg).

Интравенозен болус 3000 IU (30 mg), последвано непосредствено от 100 IU/kg (1 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа осигурява начално максимално ниво на анти-Ха активност 1,16 IU/ml (n=16) и средна експозиция, съответстваща на 88% от нивата в стационарно състояние. Стационарно състояние се достига на втория ден от лечението.

След многократно подкожно приложение по схеми 4000 IU (40 mg) веднъж дневно и 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно при здрави доброволци, стационарно състояние се достига на 2-ия ден, със средно съотношение на експозицията около 15% по-високо от това след единична доза. След многократно подкожно приложение по схема 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно, стационарно състояние се достига от 3-ия до 4-ия ден, със средна експозиция около 65% по-висока от тази след единична доза и средни максимални и най-ниски нива на анти-Ха активност съответно 1,2 и 0,52 IU/ml.

Инжекционен обем и доза с концентрация в диапазона 100-200 mg/ml не повлияват фармакокинетичните параметри при здрави доброволци.
Фармакокинетиката на еноксапарин натрий изглежда линейна в рамките на препоръчителния дозов диапазон. Интра- и интериндивидуалната вариабилност при пациентите е ниска. Не се наблюдава кумулиране след многократно подкожно приложение.

Плазмената анти-IIа активност след подкожно приложение е около десет пъти по-ниска от анти-Ха активността. Средна максимална анти-IIа активност се наблюдава приблизително 3 до 4 часа след подкожно инжектиране и достига 0,13 IU/ml и 0,19 IU/ml след многократно прилагане съответно на 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно и 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно.

Разпределение

Обемът на разпределение на анти-Ха активността на еноксапарин натрий е около 4,3 литра и е близък до обема на кръвта.

Биотрансформация

Еноксапарин натрий се метаболизира предимно в черния дроб посредством десулфатиране и/или деполимеризация до по-нискомолекулни частици със силно намален биологичен потенциал.

Елиминиране

Еноксапарин натрий е препарат с нисък клирънс със среден анти -Ха плазмен клирънс от 0,74 l/h след интравенозна инфузия на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) за 6 часа.
Елиминирането изглежда протича в една фаза, с полуживот около 5 часа след единична подкожна доза до около 7 часа след многократно прилагане.

Бъбречният клирънс на активните фрагменти представлява около 10% от приложената доза и общата бъбречна екскреция на активните и неактивните фрагменти е 40% от дозата.

Специални популации

*Старческа възраст*
Въз основа на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ, кинетичният профил на еноксапарин натрий не се различава при лица в старческа възраст, в сравнение с по-млади индивиди в случаите, когато бъбречната функция е нормална. Тъй като обаче, се знае че бъбречната функция намалява с възрастта, пациентите в старческа възраст могат да имат намалено елиминиране на еноксапарин натрий (вж. точки 4.2 и 4.4).

*Чернодробно увреждане*
В едно проучване, проведено при пациенти с напреднала цироза, лекувани с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно, намаляването на максималната анти-Ха активност е свързано с увеличаване на тежестта на чернодробното увреждане (оценено чрез категориите по Child-Pugh). Това намаление се дължи главно на намаляване на нивото на ATIII като вторична проява на намалена синтеза на ATIII при пациенти с чернодробно увреждане.

*Бъбречно увреждане*
Наблюдава се линейна връзка между анти-Ха плазмения клирънс и креатининовия клирънс в стационарно състояние, което показва намален клирънс на еноксапарин натрий при пациенти с намалена бъбречна функция. Експозицията, свързана с анти-Ха активността, представена чрез AUC в стационарно състояние, е незначително повишена при леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) и умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) бъбречно увреждане след многократно подкожно приложение на дози от 4000 IU (40 mg) веднъж дневно. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min), AUC в стационарно състояние е значително повишена, средно с 65% след многократно подкожно прилагане на дози от 4000 IU (40 mg) веднъж дневно (вж. точки 4.2. и 4.4).

*Хемодиализа*
Фармакокинетиката на еноксапарин натрий изглежда сходна с тази при контролната популация след единична интравенозна доза от 25 IU, 50 IU или 100 IU/kg (0,25, 0,50 или 1,0 mg/kg), но AUC е два пъти по-голяма от тази при контролната популация.

*Тегло*
След многократно подкожно приложение на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно, средната AUC за анти-Ха активността е незначително по-голяма в стационарно състояние при здрави доброволци със затлъстяване (BMI 30-48 kg/m$^2$), в сравнение с контролна група индивиди без затлъстяване, докато нивото на максималната плазмена анти-Ха активност не се повишава. При затлъстели индивиди при подкожно приложение е налице по-нисък клирънс, коригиран според теглото.

Установено е, че когато се прилага некоригирана според теглото доза, след единична подкожна доза от 4000 IU (40 mg), експозицията, свързана с анти-Ха активността, е с 52% по-висока при жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и с 27% по-висока при мъже с ниско телесно тегло (<57 kg) в сравнение с контролна група индивиди с нормално телесно тегло (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между еноксапарин натрий и тромболитици, когато се прилагат едновременно.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Освен антикоагулантните ефекти на еноксапарин натрий, няма данни за нежелани реакции при 15 mg/kg/ден в хода на 13-седмични проучвания за токсичност при подкожно приложение при плъхове и кучета и при 10 mg/kg/ден при 26-седмични проучвания за токсичност при подкожно и интравенозно приложение при плъхове и маймуни.

Еноксапарин натрий не е показал мутагенност при *in vitro* тестове, включително теста на Ames, тест за мутации в миши лимфомни клетки и няма кластогенно действие въз основа на *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити, както и при *in vivo* тест за хромозомни аберации в костен мозък на плъхове.

Проучвания, проведени при бременни плъхове и зайци с еноксапарин натрий с подкожни дози до 30 mg/kg/ден два пъти дневно не показват данни за тератогенни ефекти или фетотоксичност. Доказано е, че еноксапарин натрий не повлиява фертилитета или репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при подкожни дози до 20 mg/kg/ден.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

Подкожна (s.c.) инжекция

Да не се смесва с други лекарствени продукти.

Интравенозна (болус) инжекция (само при остър миокарден инфаркт с ST-елевация)

Еноксапарин натрий може да се прилага безопасно с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 5% инжекционен разтвор (вж. точка 4.2).

### 6.3 Срок на годност

Предварително напълнена спринцовка

3 години

Разреден лекарствен продукт с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции

8 часа

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да не се замразява.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,8 ml разтвор в спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител на иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, с виолетово полипропиленово бутало. Спринцовките могат да бъдат допълнително оборудвани с предпазно устройство срещу убождане с иглата след инжектиране.

Опаковка по:
- 2, 10 или 30 предварително напълнени спринцовки
- 10 или 30 предварително напълнени спринцовки спредпазител за иглата

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

## УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА: ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

Как сами да си поставите инжекцията с Inhixa с предварително напълнена спринцовка без предпазител на иглата

Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***

- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния вид на продукта.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната на лявата страна на корема си. Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция с Inhixa***

**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.

**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеално за случая е в шезлонг, фотьойл или легло с възглавници за повдигане.

**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема в зависимост от това, къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.

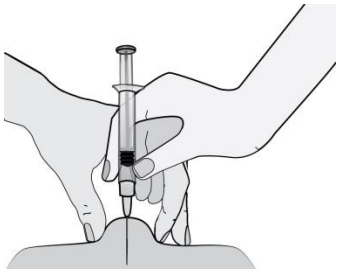
**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили предпазителя, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл от 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарственият продукт ще се инжектира в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън.

**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни, изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Как сами да си поставите инжекция Inhixa с предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Вашата предварително напълнената спринцовка има прикрепен предпазно устройство срещу, за да Ви предпази от нараняване от иглата.
Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***
- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.

- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния му вид.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***

**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.

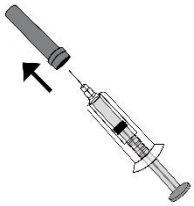
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеално случая е да седите в шезлонг, фотьойл или легло с възглавници за повдигане.

**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.

**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

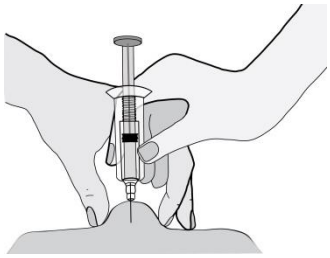


**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили предпазителя, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

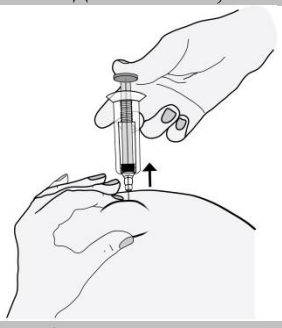
Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



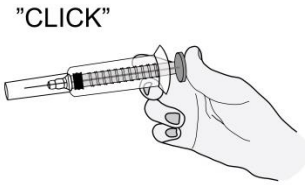
**8)** Натиснете буталото с палеца си. Това ще инжектира лекарствения продукт в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън. Не отпускайте натиска върху буталото!



**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Натиснете силно буталото на спринцовката. Предпазното устройство за иглата, под формата на пластмасов цилиндър, автоматично ще покрие цялата игла.




**11)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни, изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам
Нидерландия

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1132/069
EU/1/16/1132/073
EU/1/16/1132/075
EU/1/16/1132/076
EU/1/16/1132/077

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15/09/2016
Дата на последно подновяване: 26/08/2021

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml инжекционен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа еноксапарин натрий (enoxaparin sodium) 15 000 IU анти-Xa активност (еквивалентни на 150 mg) в 1 ml вода за инжекции.

Еноксапарин натрий е биологично вещество, получено чрез алкална деполимеризация на хепарин бензилов естер, получен от свинска чревна лигавица.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция).
Бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Inhixa е показан при възрастни за:

- Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск, по-специално такива, които са подложени на ортопедична операция или обща хирургия, включително онкологична операция.
- Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване (например остра сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, тежки инфекции, ревматични заболявания) и намалена подвижност, с повишен риск от венозна тромбоемболия
- Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ), с изключение на БЕ, която изисква тромболитична терапия или хирургично лечение.
- Продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак.
- Предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.
- Остър коронарен синдром:
    - Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента, в комбинация с ацетилсалицилова киселина перорално (NSTEMI).
    - Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI), включително пациенти, които трябва да бъдат лекувани медикаментозно или с последваща перкутанна коронарна интервенция (PCI).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск*

Индивидуалният тромбоемболичен риск при пациентите може да се изчисли с помощта на валидиран модел за стратификация на риска.

- При пациенти с умерен риск от тромбоемболия, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 2000 IU (20 mg) веднъж дневно, приложени чрез подкожна инжекция. При операции с умерен риск, предоперативното започване на приложението (2 часа преди хирургичната интервенция) на 2000 IU (20 mg) еноксапарин натрий е с доказана ефикасност и безопасност.
  При пациенти с умерен риск, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи за минимален период от 7-10 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвижване). Профилактиката трябва да продължи, докато пациентът вече не е със значително намалена подвижност.
- При пациенти с висок риск от тромбоемболия, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно, приложени чрез подкожна инжекция, като за предпочитане се започне 12 часа преди операцията. Ако има нужда от започване на предоперативната профилактика с еноксапарин натрий по-рано от 12 часа (напр. високорискови пациенти в очакване на отложена ортопедична операция), последната инжекция трябва да се приложи не по-късно от 12 часа преди операцията и да се възобнови 12 часа след операцията.
    - При пациенти, подложени на голяма ортопедична операция, се препоръчва удължаване на антитромбозната профилактика до 5 седмици.
    - При пациенти с висок риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ), подложени на коремна или тазова операция поради карцином, се препоръчва удължаване на антитромбозната профилактика до 4 седмици.

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти*

Препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно чрез подкожна инжекция. Лечението с еноксапарин натрий се назначава за минимум 6 до 14 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвижване) на пациента. Не е установена полза от лечение за повече от 14 дни.

*Лечение на ДВТ със или без БЕ*

Еноксапарин натрий трябва да се приложи подкожно като инжекция от 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно или инжекция от 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно.
Схемата трябва да бъде избрана от лекаря на базата на индивидуална оценка, включително оценка на риска от тромбоемболия и риска от кървене. Схемата от 150 IU/kg (1,5 mg/kg), приложени веднъж дневно, трябва да се използва при пациенти без усложнения, с нисък риск от рецидив на ВТЕ. Схемата от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложени два пъти дневно, трябва да се използва при всички други пациенти, като тези със затлъстяване, със симптоматична БЕ, карцином, рецидивираща ВТЕ или проксимална венозна тромбоза (на илиачната вена).

Лечението с еноксапарин натрий обикновено се назначава за период средно 10 дни. Когато е подходящо, трябва да се започне перорална антикоагулантна терапия (вж. „Преминаване от еноксапарин натрий на перорални антикоагуланти“ в края на точка 4.2).

При продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак лекарите трябва внимателно да преценят индивидуалните рискове от тромбоемболия и кървене при пациента. Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg), прилагана два пъти дневно чрез подкожни инжекции в продължение на 5 до 10 дни, последвано от 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно подкожно инжектиране в продължение на до 6 месеца. Ползата от продължителната антикоагулантна терапия трябва да бъде оценена повторно след 6 месеца лечение.

*Предотвратяване на образуването на тромби по време на хемодиализа*
Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg) еноксапарин натрий.
При пациенти с висок риск от кървене, дозата трябва да се намали до 50 IU/kg (0,5 mg/kg) за двоен съдов достъп или 75 IU/kg (0,75 mg/kg) за единичен съдов достъп.

По време на хемодиализа еноксапарин натрий трябва да се инжектира в артериалната кръвна линия в началото на диализната сесия. Ефектът на тази доза обикновено е достатъчен за сесия от 4 часа; ако обаче се открият фибринови пръстени, например след по-дълга от нормалното сесия, може да се приложи допълнителна доза от 50 IU до 100 IU/kg (0,5 до 1 mg/kg).

Липсват данни при пациенти, които използват еноксапарин натрий за профилактика или лечение и по време на хемодиализни сесии.

*Остър коронарен синдром: лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента*

- Препоръчителната доза еноксапарин натрий за лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI е 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа чрез подкожна инжекция, приложена в комбинация с антитромбоцитна терапия. Лечението трябва да се приложи за най-малко 2 дни и да продължи до постигане на клинично стабилизиране. Обичайната продължителност на лечение е от 2 до 8 дни.
  Ацетилсалицилова киселина се препоръчва при всички пациенти без противопоказания, при начална перорална натоварваща доза от 150–300 mg (при нелекувани с ацетилсалицилова киселина пациенти) и поддържаща доза от 75–325 mg/ден дългосрочно, независимо от стратегията на лечение.

- За лечение на остър STEMI препоръчителната доза еноксапарин натрий е единична интравенозна болус инжекция от 3000 IU (30 mg) плюс доза от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена подкожно, последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена подкожно на всеки 12 часа (максимално 10 000 IU (100 mg) за всяка от първите две подкожни дози). Едновременно трябва да се приложи подходяща антитромбоцитна терапия, например ацетилсалицилова киселина перорално (75 mg до 325 mg веднъж дневно), освен ако няма противопоказания. Препоръчителната продължителност на лечение е 8 дни, или до изписване от болницата, което се случи първо. Когато се прилага в комбинация с тромболитично средство (фибрин-специфично или не фибрин-специфично), еноксапарин натрий трябва да се приложи от 15 минути преди до 30 минути след началото на фибринолитичната терапия.
    - За дозиране при пациенти на възраст ≥ 75 години вижте точка „Старческа възраст“.
    - При пациенти, лекувани с PCI, ако последната подкожна доза еноксапарин натрий е приложена по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, не е необходима допълнителна доза. Ако последното подкожно приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона, трябва да се приложи интравенозен болус еноксапарин натрий 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Специални популации

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на еноксапарин натрий при педиатричната популация не са установени.
Липсват данни.

*Старческа възраст*

За всички показания, с изключение на STEMI, не е необходимо намаляване на дозата при пациенти в старческа възраст, освен ако бъбречната функция не е нарушена (вж. по-долу „бъбречно увреждане“ и точка 4.4).
За лечение на остър STEMI при пациенти в старческа възраст ≥75 години не трябва да се прилага начална интравенозна болус доза. Трябва да се започне със 75 IU/kg (0,75 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа (максимална доза 7500 IU (75 mg) само за всяка от първите две подкожни дози, последвано от 75 IU/kg (0,75 mg/kg) подкожно за останалите дози). За дозиране при пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция вижте по-долу „бъбречно увреждане“ и точка 4.4.

*Чернодробно увреждане*

Има ограничени данни при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 5.1 и 5.2) и е необходимо повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 4.4).

*Бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2)*
*Тежко бъбречно увреждане*
Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <15 ml/min) поради липса на данни при тази популация извън показанието предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.

Таблица за дозиране при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс [15-30] ml/min):

| Показание | Схема на прилагане |
|---|---|
| Профилактика на венозна тромбоемболична болест | 2000 IU (20 mg) подкожно веднъж дневно |
| Лечение на ДВТ и БЕ | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно веднъж дневно |
| Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно веднъж дневно |
| Лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно веднъж дневно |
| Лечение на остър STEMI (пациенти на възраст под 75 години) | 1 x 3000 IU (30 mg) интравенозен болус плюс 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно и след това 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно на всеки 24 часа |
| Лечение на остър STEMI (пациенти на възраст над 75 години) | Без начална интравенозна болус доза, 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно и след това 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно на всеки 24 часа |

Препоръчаните корекции на дозата не се отнасят за показанието при хемодиализа.

*Умерено и леко бъбречно увреждане*
Въпреки че не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане, препоръчва се да се извършва внимателно клинично проследяване.

Начин на приложение

Inhixa не е предназначен за интрамускулно приложение и не трябва да се използва по този начин.

При профилактика на венозна тромбоемболична болест след хирургична интервенция, лечение на ДВТ и БЕ, продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак, лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI, еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

- При остър STEMI, лечението трябва да се започне с единична интравенозна болус инжекция, незабавно последвана от подкожна инжекция.
- За предотвратяване образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа, се прилага през артериалната линия на диализния кръг.

Предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба е готова за незабавна употреба.

Препоръчва се използване на туберкулинова спринцовка, или еквивалентна на нея, когато се използват ампули или многодозови флакони, за да се осигури точно изтегляне на подходящия обем от лекарствения продукт.

*Техника на подкожно инжектиране (s.c.)*
За предпочитане е инжектирането да се извършва при легнало положение на пациента. Еноксапарин натрий се прилага чрез дълбоко подкожно инжектиране (s.c.).

При използване на предварително напълнените спринцовки не трябва да се изгонва въздушното мехурче от спринцовката преди инжектиране, за да избегнете загуба на част от лекарствения продукт. Когато количеството от лекарствения продукт, което трябва да се инжектира, трябва да се коригира въз основа на телесното тегло на пациента, трябва да използвате градуираните предварително напълнени спринцовки за да достигнете необходимия обем чрез изхвърляне на излишъка преди инжектиране. В някои случаи не е възможно да се постигне точната доза поради деленията на спринцовката и в такъв случай обемът се закръгля до най-близкото деление.

Приложението трябва да се извършва при редуване на лявата и дясната антеролатерална или постеролатерална част на коремната стена.

Иглата трябва да се въвежда в цялата си дължина вертикално в кожна гънка, внимателно прихваната между палеца и показалеца. Кожната гънка не трябва да се освобождава до завършване на инжектирането. След приложение мястото на инжектиране не трябва да се разтрива.

Забележка за предварително напълнените спринцовки с автоматична обезопасяваща система: Обезопасяващата система се задейства в края на инжектирането (вж. указанията в точка 6.6).

В случай на самостоятелно приложение, пациентите трябва да бъдат съветвани да спазват указанията, дадени в листовката, включена в опаковката на този лекарствен продукт.

*Интравенозна (болус) инжекция (само за показанието остър STEMI)*
При остър STEMI лечението трябва да започне с единична интравенозна болус инжекция, незабавно последвана от подкожна инжекция.
За интравенозна инжекция може да се използва многодозов флакон или предварително напълнена спринцовка.
Еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез интравенозна система. Не трябва да се смесва или прилага едновременно с други лекарствени продукти. За да се избегне възможно смесване на еноксапарин натрий с други лекарствени продукти, избраният интравенозен достъп трябва да се промива с достатъчно количество натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% разтвор на глюкоза във вода за инжекции преди и след интравенозен болус приложение на еноксапарин натрий за промиване на порта на лекарствения продукт. Еноксапарин натрий може да се прилага безопасно с разтвор за инжекция на натриев хлоред 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции.

*Начален болус 3000 IU (30 mg)*
За началния болус 3000 IU (30 mg) с използване на градуирана предварително напълнена спринцовка еноксапарин натрий, излишният обем трябва да се отстрани, за да останат само 3000 IU (30 mg) в спринцовката. Дозата от 3000 IU (30 mg) може да се инжектира директно в интравенозна система.

*Допълнителен болус за PCI, когато последното подкожно приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона.*
При пациенти, лекувани с перкутанна коронарна интервенция (PCI), трябва да се приложи допълнителен интравенозен болус 30 IU/kg (0,3 mg/kg), ако последното подкожно приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона.

За да се осигури точност на малкия обем, който трябва да се инжектира, препоръчително е лекарственият продукт да се разреди до 300 IU/ml (3 mg/ml).
За да се получи разтвор 300 IU/ml (3 mg/ml) с помощта на 6000 IU (60 mg) предварително напълнена спринцовка еноксапарин натрий, препоръчително е да се използва 50 ml инфузионен сак (т.е. или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции) както следва:
30 ml от разтвора трябва да се изтеглят от инфузионния сак със спринцовка и да бъдат изхвърлени. Трябва да се инжектира цялото съдържание на 6000 IU (60 mg) еноксапарин натрий предварително напълнена спринцовка в 20-те ml, останали в сака. Съдържанието на сака трябва внимателно да се смеси. След това трябва да се изтегли необходимия обем разреден разтвор със спринцовка за приложение в интравенозната система.

След като разреждането приключи, обемът за инжектиране може да се изчисли по следната формула [обем разреден разтвор (ml) = тегло на пациента (kg) x 0,1] или с помощта на таблицата по-долу. Препоръчва се разреждането да се извърши непосредствено преди употреба.

Обем, който да се инжектира през интравенозна система след приключване на разреждането при количество на активното вещество 300 IU (3 mg)/ml.

| Тегло | Необходима доза 30 IU/kg (0,3 mg/kg) | | Обем, който да се инжектира след разреждане до крайно количество на активното вещество 300 IU (3 mg)/ml |
|---|---|---|---|
| [kg] | IU | [mg] | [ml] |
| 45 | 1350 | 13,5 | 4,5 |
| 50 | 1500 | 15 | 5 |
| 55 | 1650 | 16,5 | 5,5 |
| 60 | 1800 | 18 | 6 |
| 65 | 1950 | 19,5 | 6,5 |
| 70 | 2100 | 21 | 7 |
| 75 | 2250 | 22,5 | 7,5 |
| 80 | 2400 | 24 | 8 |
| 85 | 2550 | 25,5 | 8,5 |
| 90 | 2700 | 27 | 9 |
| 95 | 2850 | 28,5 | 9,5 |
| 100 | 3000 | 30 | 10 |
| 105 | 3150 | 31,5 | 10,5 |
| 110 | 3300 | 33 | 11 |
| 115 | 3450 | 34,5 | 11,5 |
| 120 | 3600 | 36 | 12 |
| 125 | 3750 | 37,5 | 12,5 |
| 130 | 3900 | 39 | 13 |
| 135 | 4050 | 40,5 | 13,5 |
| 140 | 4200 | 42 | 14 |
| 145 | 4350 | 43,5 | 14,5 |
| 150 | 4500 | 45 | 15 |

*Инжектиране в артериална линия*

За предотвратяване образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа се прилага през артериалната линия на диализния кръг.

*Преминаване от еноксапарин натрий на перорални антикоагуланти*

*Преминаване от еноксапарин натрий на витамин К антагонисти (VKA)*
Клиничното проследяване и лабораторните изследвания [протромбиново време, изразено като Международно нормализирано съотношение (INR)] трябва да бъдат засилени, за да се проследява ефекта от VKA.
Тъй като има интервал преди VKA да достигне своя максимален ефект, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи при постоянна доза толкова дълго, колкото е необходимо, за да се поддържа INR в рамките на желания терапевтичен диапазон за показанието при два последователни теста.
При пациенти, които в момента получават VKA, VKA трябва да се прекрати и първата доза еноксапарин натрий трябва да се приложи, когато INR падне под терапевтичния диапазон.

*Преминаване от еноксапарин натрий на директни перорални антикоагуланти (DOAC)*
При пациенти, които в момента получават еноксапарин натрий, еноксапарин натрий трябва да се прекрати и да се започне DOAC 0 до 2 часа преди времето за следващото планирано приложение на еноксапарин натрий, съгласно КХП на DOAC.
При пациенти, които в момента получават DOAC, първата доза еноксапарин натрий трябва да се приложи в момента, когато трябва да се приеме следващата доза DOAC.

*Приложение при спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция*

Ако лекарят реши да приложи антикоагулация в условията на епидурална или спинална анестезия/аналгезия или лумбална пункция, се препоръчва внимателно неврологично проследяване поради риска от невроаксиални хематоми (вж. точка 4.4).

- *При дози, използвани за профилактика*
  Трябва да се спазва интервал без пунктиране с продължителност най-малко 12 часа между последната инжекция еноксапарин натрий при профилактични дози и поставянето на игла или катетър.
  При продължителни техники трябва да се спазва подобно интервал, или да се изчака най-малко 12 часа преди свалянето на катетъра.
  При пациенти с креатининов клирънс [15-30] ml/min, трябва да се обмисли удвояване на времето за пункция/поставяне на катетъра или свалянето му до най-малко 24 часа.
  2-часовото предоперативно започване на еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) не е съвместимо с невроаксиална анестезия.
- *При дози, използвани за лечение*
  Трябва да се спазва интервал без пунктиране с продължителност най-малко 24 часа между последната инжекция еноксапарин натрий при терапевтични дози и поставянето на игла или катетър (вж. също точка 4.3).
  При продължителни техники трябва да се спазва подобно отлагане от 24 часа преди свалянето на катетъра.
  При пациенти с креатининов клирънс [15-30] ml/min, трябва да се обмисли удвояване на времето за пункция/поставяне на катетъра, или сваляне до най-малко 48 часа.
  Пациентите, които получават дози два пъти дневно (напр. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) два пъти дневно, или 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно) трябва да пропуснат втората доза еноксапарин натрий, за да се има достатъчен интервал преди поставяне или сваляне на катетъра.

В тези времеви точки има все още откриваеми нива на анти-Ха активност и тези интервали не са гаранция, че ще се избегне образуването на невроаксиален хематом.
Също така трябва да се има предвид да не се използва еноксапарин натрий най-малко 4 часа след спинална/епидурална пункция или след свалянето на катетъра. Отлагането трябва да се базира на оценка на съотношението полза/риск, като се вземе предвид както рискът от тромбоза, така и рискът от кървене в условията на процедурата и рисковите фактори при пациента.

## 4.3 Противопоказания

Еноксапарин натрий е противопоказан при пациенти със:
- Свръхчувствителност към еноксапарин натрий, хепарин или производните му, включително други нискомолекулни хепарини (LMWH), или към някоя от останалите съставки, изброени в точка 6.1;
- Аназнеза за имуномедиирана, хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) през последните 100 дни или наличие на антитела в циркулацията (вж. също точка 4.4);
- Клинично значимо активно кървене и състояния, свързани с висок риск от кръвоизлив, включително скорошен хеморагичен инсулт, стомашно-чревна язва, наличие на злокачествено новообразувание с висок риск от кървене, скорошна мозъчна, спинална или офталмологична операция, доказани или предполагаеми варици на хранопровода, артериовенозни малформации, съдови аневризми или сериозни интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии;

- Спинална или епидурална анестезия или локорегионална анестезия, когато еноксапарин натрий е използван за лечение в последните 24 часа (вж. точка 4.4).

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Нискомолекулните хепарини (НМХ) са биологични лекарствени продукти. С целЗа да се подобрияване на проследимостта на биологичните лекарствени продукти, наименованиетоимето и партидният номер на назначенияприложения продукт трябва да бъдат ясно документиранида се записват.

Общи

Еноксапарин натрий не може да се използва взаимнозаменяемо (единица за единица) с други нискомолекулни хепарини (LMWHs). Тези лекарствени продукти се различават по процес на производство, молекулно тегло, специфична анти-Ха и анти-IIа активност, единици, дози и клинична ефикасност и безопасност. Това води до разлики във фармакокинетиката и съответната биологична активност (напр. антитромбинова активност и тромбоцитни взаимодействия). Ето защо е необходимо специално внимание и спазване на указанията за употреба, специфични за всеки отделен лекарствен продукт.

Анамнеза за хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) (>100 дни)

Употребата на еноксапарин натрий при пациенти с анамнеза за имуномедиирана HIT през последните 100 дни или при наличие на антитела в циркулацията е противопоказана (вж. точка 4.3). Антителата в циркулацията може да персистират няколко години.
Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза (>100 дни) за хепарин-индуцирана тромбоцитопения без антитела в циркулацията Решението да се използва еноксапарин натрий в такъв случай трябва да се вземе само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след като са обсъдени алтернативни лечения, различни от хепарин (напр. данапароид натрий или лепирудин).

Проследяване броя на тромбоцитите
При пациенти с рак с брой тромбоцити под 80 G/l може да се помисли за антикоагулантно лечение само като се разгледа всеки случай поотделно и се препоръчва внимателно наблюдение.

Риск от антитяло-медиирана хепарин-индуцирана тромбоцитопения е налице и при нискомолекулните хепарини (LMWHs). Ако възникне тромбоцитопения, тя обикновено се явява между 5-ия и 21-ия ден след началото на лечението с еноксапарин натрий.
Рискът от HIT е по-голям при постоперативни пациенти, най-вече след сърдечна операция, и при пациенти с рак.
Поради това се препоръчва да се изследва броят на тромбоцитите преди започването на терапията с еноксапарин натрий и след това редовно в хода на лечението.
Ако има клинични симптоми, насочващи към HIT (нов епизод на артериална и/или венозна тромбоемболия, болезнени кожни лезии на мястото на инжектиране, алергични или анафилактични реакции по време на лечението), броят на тромбоцитите трябва да се измери.
Пациентите трябва да са наясно, че може да се появят такива симптоми и ако това се случи, те трябва да информират своя лекар.
На практика, ако се наблюдава потвърдено значимо понижение на броя на тромбоцитите (30 до 50% от първоначалната стойност), лечението с еноксапарин натрий трябва незабавно да се прекрати и пациентите да преминат на друго алтернативно антикоагулантно лечение, различно от хепарин.

Кръвоизливи

Както и при другите антикоагуланти, може да възникне кървене на различни места. Ако настъпи кървене, трябва да се установи източникът на кръвоизлива и да се започне подходящо лечение.
Еноксапарин натрий, както и всякакъв друг вид антикоагулантна терапия трябва да се използва с повишено внимание при състояния с повишена вероятност от кървене, като например:

- нарушена хемостаза,
- анамнеза за пептична язва,
- скорошен исхемичен инсулт,
- тежка артериална хипертония,
- скорошна диабетна ретинопатия,
- неврохирургична или офталмологична операция,
- съпътстваща употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точка 4.5.).

Лабораторни изследвания

При дози, прилагани за профилактика на венозна тромбоемболия, еноксапарин натрий не повлиява значимо времето на кървене и общите кръвни коагулационни показатели, нито повлиява тромбоцитната агрегация или свързването на фибриногена с тромбоцитите.
При по-високи дози е възможно да се получи удължаване на aPTT (активирано парциално тромбопластиново време) и ACT (активирано време на съсирване). Удължаването на aPTT и ACT не е линейно свързано с увеличена антитромбозна активност на еноксапарин натрий и поради това тези показатели са неподходящи и ненадеждни за проследяване на активността на еноксапарин натрий.

Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция

Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция не трябва да се извършват в рамките на 24 часа от приложението на еноксапарин натрий в терапевтични дози (вж. също точка 4.3). Съобщени са случаи на невроаксиални хематоми при едновременна употреба на еноксапарин натрий и спинална/епидурална анестезия или спинална пункция, които са довели до продължителна или трайна парализа.
Тези усложнения са редки при схеми на прилагане на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно или по-малко. Рискът от тези събития е по-висок при използването на постоянни епидурални катетри в следоперативния период, при едновременно приложение на други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), при травматично или многократно пунктиране на спиналното/епидуралното пространство или при пациенти с предишна операция на гръбначния стълб или деформация на гръбначния стълб.

За намаляване на потенциалния риск от кървене, свързано с епидурална или спинална анестезия/аналгезия и едновременно приложение на еноксапарин натрий, трябва да се вземе предвид фармакокинетичния профил на лекарствения продукт (вж. точка 5.2). Поставянето и отстраняването на епидурален катетър или лумбална пункция е най-добре да се извършва, когато антикоагулантният ефект на еноксапарин е нисък; все пак, точното време за достигане на достатъчно нисък антикоагулантен ефект при всеки пациент не е известно. При пациенти с креатининов клирънс [15-30 ml/min], са необходими допълнителни съображения, тъй като елиминирането на еноксапарин натрий е по-продължително (вж. точка 4.2).

Ако лекарят реши да приложи антикоагулантна терапия в случай на епидурална/спинална анестезия или лумбална пункция, трябва да се извършва често проследяване, с цел да се открият каквито и да било признаци и симптоми на неврологично увреждане, като болка в гърба, сензорни и моторни дефицити (изтръпване или слабост в долните крайници), дисфункция на червата или пикочния мехур. Пациентите трябва да бъдат инструктирани

незабавно да уведомят своя лекар, ако усетят който и да било от гореспоменатите признаци и симптоми. Ако се подозират признаци или симптоми на спинален хематом, трябва спешно да се започне диагностициране и лечение, включително декомпресия на гръбначния мозък, въпреки че такова лечение може да не предотврати неврологичните последици

Кожна некроза/кожен васкулит

Има съобщения за кожна некроза и кожен васкулит при употреба на LMWHs, при които е необходимо незабавно прекъсване на лечението.

Процедури за перкутанна коронарна реваскуларизация

За намаляване до минимум на риска от кървене след съдова манипулация в хода на лечението на нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента (NSTEMI) и остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI), строго се придържайте към препоръчителните интервали между инжектирането на дозите еноксапарин натрий. Важно е да се постигне хемостаза в мястото на пункция след PCI. В случай че се използва устройство за затваряне на съдовия достъп, дезилето може да се отстрани незабавно. Ако се използва метод за мануална компресия, дезилето трябва да се отстрани 6 часа след последната интравенозна/подкожна инжекция еноксапарин натрий. Ако е необходимо лечението с еноксапарин натрий да се продължи, следващата доза трябва да се назначи не по-рано от 6 до 8 часа след отстраняването на дезилето. Мястото на пункция трябва да се наблюдава за признаци на кървене или образуване на хематоми.

Остър инфекциозен ендокардит

Употреба на хепарин обикновено не се препоръчва при пациенти с остър инфекциозен ендокардит поради риска от мозъчен кръвоизлив. Ако такава употреба се счита за абсолютно необходима, решението трябва да се вземе само след внимателна оценка на индивидуалното съотношение полза/риск.

Механични сърдечни клапни протези

Приложението на еноксапарин натрий не е достатъчно проучено за нуждите на тромбопрофилактиката при пациенти с механични протези на сърдечните клапи. Съобщава се за изолирани случаи на тромбоза на протезирана сърдечна клапа при пациенти с механични протези на сърдечните клапи, получаващи еноксапарин натрий за тромбопрофилактика. Смущаващи фактори, включващи подлежащо заболяване и недостатъчни клинични данни, ограничават възможността за оценка на тези случаи. Някои от тези случаи са бременни жени, при които тромбозата е довела до смърт на майката и плода.

*Бременни жени с механични протези на сърдечните клапи*

Приложението на еноксапарин натрий за тромбопрофилактика при бременни жени с механични протези на сърдечните клапи не е достатъчно проучено. При клинично проучване при бременни жени с механични сърдечни клапи, получаващи еноксапарин натрий (100 IU/kg два пъти дневно (1 mg/kg два пъти дневно)) с цел понижаване на риска от тромбоемболизя, при 2 от 8 жени са се образували тромби, довели до блокиране на клапата, което е довело до смърт на майката и плода. Има отделни постмаркетингови съобщения за клапна тромбоза при бременни жени с механични сърдечни клапи по време на прилагането на еноксапарин натрий за тромбопрофилактика. При бременните жени със сърдечни клапи, протезирани с механична протеза, може да има повишен риск от тромбоемболия.

Старческа възраст

Не се наблюдава тенденция към увеличаване на кървенето при хора в старческа възраст в профилактичния дозов диапазон. Пациентите в старческа възраст (особено пациенти на 80 и

повече години) може да са изложени на повишен риск от усложнения, свързани с кървене, в терапевтичния дозов диапазон. Препоръчва се внимателно клинично проследяване и намаляване на дозата при пациенти на възраст над 75 години, лекувани за остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане е налице увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий, което повишава риска от кървене. При тези пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване като може да се обмисли и биологично проследяване чрез измерване на анти-Ха активността (вж. точки 4.2 и 5.2).
Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 15 ml/min) поради липса на данни при пази популация, извън показанието предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.
При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-30 ml/min), тъй като експозицията на еноксапарин натрий е значително повишена, се препоръчва корекция на дозата в терапевтичния и профилактичния дозов диапазон (вж. точка 4.2).
Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при чернодробно увреждане поради повишен потенциал за кървене. Коригирането на дозата на базата на проследяване на нивата на анти-Ха активността не е надеждно при пациенти с чернодробна цироза и не се препоръчва (вж. точка 5.2)

Ниско телесно тегло

При жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и мъже с ниско телесно тегло (<57 kg), е наблюдавано увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий при профилактични дози (некоригирани според теглото), което може да доведе до по-висок риск от кървене. Поради това, при такива пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване (вж. точка 5.2).

Пациенти със затлъстяване

Пациентите със затлъстяване са с повишен риск от тромбоемболия. Безопасността и ефикасността на профилактичните дози при пациенти със затлъстяване (BMI >30 kg/m$^2$) не са напълно определени и няма консенсус относно коригирането на дозата. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на тромбоемболия.

Хиперкалиемия

Хепарините могат да потиснат надбъбречната секреция на алдостерон, което води до хиперкалиемия (вж. точка 4.8), особено при пациенти със захарен диабет, хронична бъбречна недостатъчност, предшестваща метаболитна ацидоза, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че повишават калия (вж. точка 4.5). Плазмените нива на калий трябва да се следят редовно, особено при пациенти, изложени на риск.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Остра генерализирана екзантематозна пустулоза

Във връзка с лечението с еноксапарин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) с неизвестна честота. Когато се предписва лекарството пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и трябва да бъдат наблюдавани внимателно за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи за тези реакции, прилагането на еноксапарин трябва да бъде спряно незабавно и трябва да се помисли за алтернативно лечение (при необходимост).

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо приложение не се препоръчва

*Лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точка 4.4)*

Препоръчително е, ако няма стриктни показания, лекарствените продукти, повлияващи хемостазата, да се прекратят преди започване на лечение с еноксапарин натрий. Ако комбинацията е показана, еноксапарин натрий трябва да се използва при внимателно клинично и лабораторно проследяване, ако е подходящо. Тук се включват лекарствени продукти като:

- салицилати за системно приложение, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и НСПВС, включително кеторолак,
- други тромболитици (напр. алтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа) и антикоагуланти (вж. точка 4.2).

Съпътстващо приложение с повишено внимание

Следните лекарствени продукти могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при повишено внимание:

*Други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата, като например*:

- инхибитори на тромбоцитната агрегация, включително ацетилсалицилова киселина, приложена с антиагрегантна доза (кардиопротекция), клопидогрел, тиклопидин и гликопротеин IIb/IIIa антагонисти, показани при остър коронарен синдром, поради риск от кървене.
- декстран 40,
- системни глюкокортикоиди.

*Лекарствени продукти, повишаващи нивата на калий*

Лекарствени продукти, които повишават серумните нива на калий, могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при внимателно клинично и лабораторно наблюдение (вж. точки 4.4 и 4.8).

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

При хора няма данни, че еноксапарин натрий преминава плацентарната бариера по време на втория и третия триместър от бременността. Няма информация за първия триместър. Проучванията при животни не показват данни за фетотоксичност или тератогенност (вж. точка 5.3). Данните при животни показват, че преминаването на еноксапарин натрий през плацентата е минимално.

Еноксапарин натрий трябва да се прилага по време на бременност, само ако е клинично необходимо.

Бременните жени, които получават еноксапарин натрий, трябва да се проследяват внимателно за признаци на кървене или прекомерна антикоагулация и трябва да бъдат предупредени относно риска от кървене. Като цяло наличните данни показват, че няма доказателства за повишен риск от кръвоизлив, тромбоцитопения или остеопороза в сравнение с риска,

наблюдаван при жени, които не са бременни, освен този, който се наблюдава при бременни жени с изкуствени сърдечни клапи (вж. точка 4.4).

Ако се планира епидурална анестезия, се препоръчва лечението с еноксапарин натрий да се преустанови преди това (вж. точка 4.4).

Кърмене

Не е известно дали непроменеият еноксапарин се екскретира в кърмата при хора. При плъхове в период на лактация, преминаването на еноксапарин или неговите метаболити в млякото е много ниско. Пероралната абсорбция на еноксапарин натрий е малко вероятна. Inhixa може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Няма клинични данни за еноксапарин натрий по отношение на фертилитета. Проучванията при животни не показват ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Еноксапарин натрий не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Еноксапарин натрий е оценен при повече от 15 000 пациенти, които са приемали еноксапарин натрий в клинични изпитвания. В това число са включени 1 776 за профилактика на ДВТ, след ортопедична или коремна операция при пациенти с риск от тромбоемболични усложнения; 1 169 за профилактика на ДВТ при консервативно лекувани пациенти с остри заболявания и силно затруднена подвижност; 559 при лечение на дълбока венозна тромбоза със или без белодробна емболия; 1 578 при лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец и 10 176 при лечение на остър STEMI.

Схемата на прилагане на еноксапарин натрий по време на тези клинични изпитвания варира в зависимост от показанията. Дозата на еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) подкожно веднъж дневно за профилактика на ДВТ след хирургична операция или при консервативно лекувани пациенти с остри заболявания и силно затруднено движение. При лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) със или без белодробна емболия (БЕ) пациентите, приемащи еноксапарин натрий, са получавали дози от 100 IU/kg (1 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа или 150 IU/kg (1,5 mg/kg) подкожно веднъж дневно. В клиничните изпитвания за лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец са прилагани дози 100 IU/kg (1 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа, а в клиничното изпитване за лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента схемата на прилагане на еноксапарин натрий е 3000 IU (30 mg) интравенозен болус, последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа.

Кръвоизливи, тромбоцитопения и тромбоцитоза са най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните изпитвания (вж. точка 4.4 и „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу).

Профилът на безопасност на еноксапарин за продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак е подобен на неговия профил на безопасност при лечение на ДВТ и БЕ.

Във връзка с лечението с еноксапарин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна

пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Други нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания и съобщавани по време на постмаркетинговия опит (*показва реакциите от постмаркетинговия опит), са подробно изброени по-долу.
Честотата е определена както следва: много чести (≥ 1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до 1/1 000); много редки (<1/10 000) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системо-органен клас, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

*Нарушения на кръвта и лимфната система*
Чести: кръвоизливи, хеморагична анемия*, тромбоцитопения, тромбоцитоза
Редки: еозинофилия*
Редки: случаи на имуноалергична тромбоцитопения с тромбоза; при някои от тях тромбозата е усложнена с инфаркт на органи или исхемия на крайник (вж. точка 4.4).

*Нарушения на имунната система*
Чести: алергична реакция
Редки: анафилактични/анафилактоидни реакции, включително шок *

*Нарушения на нервната система*
Чести: главоболие*

*Съдови нарушения*
Редки: спинален хематом* (или невроаксиален хематом). Тези реакции са довели до различна степен на неврологично увреждане, включително продължителна или трайна парализа (вж. точка 4.4)

*Хепатобилиарни нарушения*
Много чести: повишение на чернодробните ензими (главно трансаминази > 3 три пъти горната граница на нормата)
Нечести: хепатоцелуларно чернодробно увреждане*
Редки: холестатично чернодробно увреждане*

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*
Чести: уртикария, пруритус, еритема
Нечести: булозен дерматит
Редки: алопеция*
Редки: кожен васкулит*, кожна некроза*, обичайно възникващи на мястото на инжектиране (тези явления обикновено се предшестват от пурпура или инфилтрирани и болезнени еритематозни плаки).
Възли на мястото на инжектиране* (възпалителни възли, които не са кистозни образувания, изпълнени с еноксапарин). Те се разнасят след няколко дни и не трябва да са причина за прекратяване на лечението.
С неизвестна честота: Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*
Редки: остеопороза* след продължителна терапия (повече от 3 месеца)

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*
Чести: хематом на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, други реакции на мястото на инжектиране (напр. оток, кръвоизлив, свръхчувствителност, възпаление, уплътнение, болка или реакция)
Нечести: локално дразнене; кожна некроза на мястото на инжектиране

*Изследвания*
Редки: хиперкалиемия* (вж. точки 4.4 и 4.5).

Описание на избрани нежелани реакции

*Кръвоизливи*
Те включват масивни кръвоизливи, съобщени при 4,2 % от пациентите (хирургични пациенти). Някои от тези случаи са били летални. При хирургични пациенти хеморагичните усложнения се считат за сериозни, ако (1) кръвоизливът причинява значимо клинично събитие или (2) е придружен от намаляване на хемоглобина ≥ 2 g/dl или трансфузия на 2 или повече единици кръвни продукти. Ретроперитонеалните и вътречерепните кръвоизливи винаги се считат за сериозни.
Както и при другите антикоагуланти, кръвоизлив може да настъпи при наличие на съществуващи рискови фактори като: органични лезии със склонност към кървене, инвазивни процедури или едновременна употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точки 4.4 и 4.5).

| Системо-органен клас | Профилактика при хирургични пациенти | Профилактика при консервативно лекувани пациенти | Лечение при пациенти с ДВТ със или без БЕ | Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | Лечение при пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец | Лечение при пациенти с остър миокарден инфаркт със ST елевация |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* | *Много чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Редки:* **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а] | *Много чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Нечести:* **Вътречерепен кръвоизлив Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести* [б]*:* **Кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Редки:* **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Нечести:* **Вътречерепен кръвоизлив Ретроперитонеален кръвоизлив** |

[а]: като хематом, екхимоза, различна от тази на инжекционното място, раневи хематом, хематурия, епистаксис и стомашно-чревен кръвоизлив.
[б]: честота въз основа на ретроспективно проучване на регистър, включващ 3526 пациенти (вж. точка 5.1)

*Тромбоцитопения и тромбоцитоза (вж. точка 4.4, Проследяване броя на тромбоцитите)*

| Системо-органен клас | Профилактика при хирургични пациенти | Профилактика при консервативно лекувани пациенти | Лечение при пациенти с ДВТ с или без БЕ | Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | Лечение на пациенти с нестабилна стенокардия и миокард | Лечение при пациенти с остър миокарден инфаркт с ST елевация |
|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | ен инфаркт без Q-зъбец | |
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* | *Много чести:* **Тромбоцитоза[б]**<br><br>*Чести:* **Тромбоцитопения** | *Нечести:* **Тромбоцитопения** | *Много чести:* **Тромбоцитоза[б]**<br><br>*Чести:* **Тромбоцитопения** | *С неизвестна честота:* **Тромбоцитопения** | *Нечести:* **Тромбоцитопения** | *Чести:* **Тромбоцитоза[б]** **Тромбоцитопения**<br>*Много редки:* **Имуноалергична тромбоцитопения** |

**[б]:** Повишени тромбоцити >400 G/L

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на еноксапарин натрий при деца не са установени (вж. точка 4.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

### 4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

Случайното предозиране с еноксапарин натрий след интравенозно, екстракорпорално или подкожно приложение може да доведе до хеморагични усложнения. След перорален прием дори на високи дози, няма вероятност еноксапарин натрий да бъде абсорбиран.

Лечение

Антикоагулантните ефекти до голяма степен могат да бъдат неутрализирани чрез бавно интравенозно инжектиране на протамин. Дозата на протамин зависи от дозата на инжектирания еноксапарин натрий, 1 mg протамин неутрализира антикоагулантния ефект на 100 IU (1 mg) еноксапарин натрий, ако еноксапарин натрий е бил приложен през предходните 8 часа. Инфузия от 0,5 mg протамин за всеки 100 IU (1 mg) еноксапарин натрий може да се приложи, ако еноксапарин натрий е бил приложен повече от 8 часа преди прилагането на протамин, или ако се прецени, че е необходимо да се направи втора доза протамин. 12 часа след инжектирането на еноксапарин натрий може да не се наложи прилагането на протамин. Дори и при високи дози протамин обаче анти-Xa активността на еноксапарин натрий никога не се неутрализира напълно (най-много около 60%) (вж. информацията за предписване на протаминовите соли).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, хепаринова група. АТС код: B01A B05

Inhixa е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Фармакодинамични ефекти

Еноксапарин натрий е нискомолекулен хепарин (LMWH) със средно молекулно тегло около 4500 далтона, при който антитромбозните и антикоагулантни свойства на стандартния хепарин са разделени. Активното вещество е натриева сол.

В *in vitro* пречистена система, еноксапарин натрий притежава висока анти-Xa активност (приблизително 100 IU/mg) и ниска анти-IIa или антитромбинова активност (приблизително 28 IU/mg), със съотношение 3,6. Тези антикоагулантни свойства се медиират чрез анти-тромбин III (ATIII), което води до антитромбозна активност при хора.

Освен анти-Xa/IIa активност, допълнителни антитромбозни и противовъзпалителни свойства на еноксапарин са били установени при здрави хора и пациенти, както и при неклинични модели. Това включва ATIII-зависимо инхибиране на други коагулационни фактори, като фактор VIIa, индукция на освобождаването на ендогенен инхибитор на пътя на тъканния фактор (TFPI), както и намалено освобождаване на фактора на von Willebrand (VWF) от съдовия ендотел в кръвообращението. Известно е, че тези фактори допринасят за цялостния антитромбозен ефект на еноксапарин натрий.
Когато се използва за профилактика, еноксапарин натрий не повлиява съществено aPTT. Когато се използва за лечение, aPTT може да бъде удължено до 1,5-2,2 пъти контролното време при максимална активност.

Клинична ефикасност и безопасност

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест, свързана с хирургична интервенция*

*Разширена профилактика на ВТЕ след ортопедична операция*
В двойносляпо проучване с разширена профилактика при пациенти, подложени на протезиране на тазобедрената става, 179 пациенти без венозна тромбоемболична болест, първоначално лекувани по време на хоспитализацията с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) подкожно, са рандомизирани след изписването на схема с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) (n=90) веднъж дневно, подкожно, или с плацебо (n=89) за период от 3 седмици. Честотата на ДВТ по време на разширена профилактика е значително по-ниска за еноксапарин натрий, в сравнение с плацебо, като не са били съобщени случаи на БЕ. Не е наблюдавано масивно кървене.
Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | Еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно n (%) | Плацебо веднъж дневно подкожно n (%) |
|---|---|---|
| Всички пациенти на разширена профилактика | 90 (100) | 89 (100) |
| Общо ВТЕ | 6 (6,6) | 18 (20,2) |
| • Общо ДВТ (%) | 6 (6,6)* | 18 (20,2) |
| • Проксимална ДВТ (%) | 5 (5,6)# | 7 (8,8) |

*p-стойност спрямо плацебо = 0,008
#p-стойност спрямо плацебо = 0,537

Във второ двойносляпо проучване 262 пациенти без ВТЕ болест, подложени на протезиране на тазобедрената става, първоначално лекувани, по време на хоспитализацията, с еноксапарин

натрий 4000 IU (40 mg) подкожно, са рандомизирани след изписването на схема с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) (n = 131) веднъж дневно, подкожно, или с плацебо (n=131) за период от 3 седмици. Подобно на първото проучване, честотата на ВТЕ по време на разширена профилактика е значително по-ниска за еноксапарин натрий, в сравнение с плацебо, за ВТЕ общо (еноксапарин натрий 21 [16%] спрямо плацебо 45 [34,4%]; p = 0,001) и проксимална ДВТ (еноксапарин натрий 8 [6,1%] спрямо плацебо 28 [21,4%]; p=<0,001). Не е открита разлика в случаите на масивно кървене между еноксапарин натрий и групата на плацебо.

*Разширена профилактика на ДВТ след онкологична хирургия*
Двойносляпо, многоцентрово изпитване сравнява четириседмична и едноседмична схема на профилактика с еноксапарин натрий по отношение на безопасност и ефикасност при 332 пациенти, подложени на елективна операция за рак в коремната кухина или таза. Пациентите са получавали еноксапарин натрий (4000 IU (40 mg) подкожно) дневно за 6 до 10 дни и след това са рандомизирани да получават еноксапарин натрий или плацебо за още 21 дни. Извършена е билатерална венография между 25 и 31-ия ден, или по-рано, ако са настъпили симптоми на венозна тромбоемболия. Пациентите са проследени в продължение на три месеца. Профилактиката с еноксапарин натрий за четири седмици след операция за рак на коремната кухина или таза значително намалява честотата на венографски потвърдена тромбоза, в сравнение с профилактика с еноксапарин натрий за една седмица. Честотата на венозна тромбоемболия в края на двойносляпата фаза е съответно 12,0% (n=20) в плацебо групата и 4,8% (n = 8) в групата на еноксапарин натрий; p=0,02. Тази разлика персистира на третия месец [13,8% спрямо 5,5% (n=23 спрямо 9), p=0,01]. Не са наблюдавани разлики в честотата на кървене или други усложнения по време на двойнослепия период или периода на проследяване.

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване и намалена подвижност*

В двойносляпо, многоцентрово, паралелногрупово проучване еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) или 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно е сравнен с плацебо при профилактика на ДВТ при консервативно лекувани пациенти с тежко ограничена подвижност по време на остро заболяване (определена като разстояние, изминато пеша <10 метра за ≤3 дни). Това проучване включва пациенти със сърдечна недостатъчност (Клас III или IV по NYHA), остра дихателна недостатъчност или усложнена хронична дихателна недостатъчност и остра инфекция, или остър ревматизъм, ако е свързан с поне един рисков фактор за ВТЕ (възраст ≥75 години, рак, предишна ВТЕ, затлъстяване, варикозни вени, хормонална терапия и хронична сърдечна или дихателна недостатъчност).
Общо 1102 пациенти са включени в проучването като 1073 пациенти са лекувани. Лечението е продължило 6 до 14 дни (медиана на продължителност 7 дни). Когато се прилага с доза 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно, еноксапарин натрий намалява значително честотата на ВТЕ в сравнение с плацебо. Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | Еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) веднъж дневно подкожно n (%) | Еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно n (%) | Плацебо n (%) |
|---|---|---|---|
| Всички консервативно лекувани пациенти по време на остро заболяване | 287 (100) | 291(100) | 288 (100) |
| Общо ВТЕ (%) | 43 (15,0) | 16 (5,5)* | 43 (14,9) |
| • Общо ДВТ (%) | 43 (15,0) | 16 (5,5) | 40 (13,9) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| • Проксимална ДВТ (%) | 13 (4,5) | 5 (1,7) | 14 (4,9) |

ВТЕ = венозни тромбобемболични събития, които включват ДВТ, БЕ и смърт, за която се счита, че има тромбоемболичен произход.
* p-стойност спрямо плацебо = 0,0002

Приблизително 3 месеца след включването, честотата на ВТЕ остава значително по-ниска в групата на лечение с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg), спрямо групата на лечение с плацебо.
Общата честотана кървене и честотата на масивно кървене са съответно 8,6% и 1,1% в групата на плацебо, 11,7% и 0,3% в групата на еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) и 12,6% и 1,7% в групата на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg).

*Лечение на ДВТ със или без БЕ*
В многоцентрово, паралелногрупово проучване 900 пациенти с остра ДВТ на долния крайник със или без БЕ са рандомизирани на стационарно (болнично) лечение с (i) еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно SC, (ii) еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа подкожно, или (iii) хепарин интравенозен болус (5000 IU), последвано от продължителна инфузия (прилагана за постигане на aPTT от 55 до 85 секунди). Общо 900 пациенти са рандомизирани в проучването и всички пациенти са били лекувани. Всички пациенти са получавали също и варфарин натрий (дозата е коригирана в съответствие с протромбиновото време за постигане на INR от 2,0 до 3,0), като приложението е започнало до 72 часа от началото на лечението с еноксапарин натрий или стандартното лечение с хепарин и е продължило 90 дни. Лечението с еноксапарин натрий или стандартното лечение с хепарин е приложено за най-малко 5 дни, докато се постигне прицелна стойност на INR за варфарин натрий. Двете схеми с еноксапарин натрий са еквивалентни на стандартното лечение с хепарин по отношение на намаляването на риска от рецидивираща венозна тромбоемболия (ДВТ и/или БЕ). Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | Еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно подкожно n (%) | Еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно подкожно n (%) | Хепарин коригирано въз основа на aPTT интравенозна терапия n (%) |
|---|---|---|---|
| Всички лекувани пациенти с ДВТ със или без БЕ | 298 (100) | 312 (100) | 290 (100) |
| Общо ВТЕ (%) | 13 (4,4)* | 9 (2,9)* | 12 (4,1) |
| • Само ДВТ (%) | 11 (3,7) | 7 (2,2) | 8 (2,8) |
| • Проксимална ДВТ (%) | 9 (3,0) | 6 (1,9) | 7 (2,4) |
| • БЕ (%) | 2 (0,7) | 2 (0,6) | 4 (1,4) |

ВТЕ = венозно тромбоемболично събитие (ДВТ и/или БЕ)
*95% доверителни интервали за разликите в лечението за общите събития на ВТЕ са:
- еноксапарин натрий веднъж дневно спрямо хепарин (-3,0 до 3,5)
- еноксапарин натрий на 12 часа спрямо хепарин (-4,2 до 1,7).

Честотата на масивно кървене е съответно 1,7% в групата на еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно, 1,3% в групата на еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно и 2,1% в групата на хепарин.

*Продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак*

При клинични изпитвания с ограничен брой пациенти съобщаваните честоти на поява на рецидивиращ ВТЕ при пациенти, лекувани с еноксапарин, прилаган веднъж или два пъти дневно в продължение на 3 до 6 месеца, изглеждат сравними с тези с варфарин.

Ефективността в реални условия е оценена в кохорта от 4451 пациенти със симптоматична ВТЕ и активен рак от мултинационалния регистър RIETE на пациенти с ВТЕ и други тромботични състояния. 3526 пациенти са получавали подкожно еноксапарин до 6 месеца и 925 пациенти са получавали тинзапарин или далтепарин подкожно. Сред 3526 пациенти, получаващи лечение с еноксапарин, 891 пациенти са лекувани с 1,5 mg/kg веднъж дневно като начална терапия и е прилаганопродължително лечение до 6 месеца (само веднъж дневно), 1854 пациенти са получавали първоначалнасхема 1,0 mg/kg два пъти дневно и продължително лечение до 6 месеца (два пъти дневно самостоятелно) и 687 пациенти са получавали 1,0 mg/kg два пъти дневно като първоначално лечение, последвано от 1,5 mg/kg веднъж дневно (два пъти дневно-веднъж дневно) като продължително лечение до 6 месеца. Средната продължителност и медианата на продължителността на лечението до промяна на схемата са съответно 17 дни и 8 дни. Няма значителна разлика по отношение на честотата на рецидив на ВТЕ между двете групи на лечение (вж. таблицата), като еноксапарин отговаря на предварително определения критерий за неинфериорност 1,5 (HR, коригиран със съответните ковариати 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Няма статистически значима разлика между двете групи на лечение по отношение на относителния риск от масивен (фатален или нефатален) кръвоизлив и смърт поради всякакви причини (вж. таблицата).

**Таблица. Резултати за ефикасност и безопасност в проучването RIETECAT**

| **Резултат** | **Еноксапарин n=3526** | **Други НМХ n=925** | **Коригирани коефициенти на риск за еноксапарин/други НМХ [95% доверителен интервал]** |
|---|---|---|---|
| Рецидиви на ВТЕ | 70 (2,0%) | 23 (2,5%) | 0,817, [0,499-1,336] |
| Масивен кръвоизлив | 111 (3,1%) | 18 (1,9%) | 1,522, [0,899-2,577] |
| Немасивен кръвоизлив | 87 (2,5%) | 24 (2,6%) | 0,881, [0,550-1,410] |
| Обща смърт | 666 (18,9%) | 157 (17,0%) | 0,974, [0,813-1,165] |

По-долу е предоставен преглед на резултатите по схема на лечение, използвана в проучването RIETECAT сред пациентите, завършили 6-месечно лечение:

**Таблица. Резултати за период от 6-месеца при пациенти, завършили 6-месечно лечение, по различни схеми**

| **Резултат N (%) (95% CI)** | **Еноксапарин, всички схеми** | **Еноксапарин, всички схеми** | | | | | **НМХ разрешен за употреба в ЕС** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Еноксапарин, всички схеми** | **Еноксапарин веднъж дневно** | **Еноксапарин два пъти дневно** | **Еноксапарин два пъти дневно към веднъж дневно** | **Еноксапарин веднъж дневно към два пъти дневно** | **Еноксапарин, повече от едно приминаване** | |
| | N=1432 | N=444 | N=529 | N=406 | N=14 | N=39 | N=428 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Рецидиви на ВТЕ | 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%) |
| Масивен кръвоизлив (фатален или нефатален) | 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%) |
| Немасивни кръвоизливи с клинично значение | 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%) |
| Смърт поради всякакви причини | 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%) |
| Фатална БЕ или смърт, свързана с фатален кръвоизлив | 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%) |
| *Всички данни с 95% CI | | | | | | | |

*Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST сегмента*

В голямо многоцентрово проучване 3171 пациенти, включени в острата фаза на нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец са рандомизирани да получават в комбинация с ацетилсалицилова киселина (100 до 325 mg веднъж дневно) еноксапарин натрий подкожно 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа или нефракциониран хепарин интравенозно., коригиран въз основа на аРТТ. Пациентите са лекувани в болница за минимум 2 дни и максимум 8 дни, до постигане на клинично стабилизиране, реваскуларизационни процедури или изписване от болница. Пациентите са проследявани в продължение на 30 дни. В сравнение с хепарин, еноксапарин натрий значително намалява комбинираната честота на стенокардия, миокарден инфаркт и смърт, с намаление от 19,8 на 16,6% (16,2% намаление на относителния риск) на 14-ия ден. Това намаляване на комбинираната честота се поддържа след 30 дни (от 23,3 на 19,8%; намаление на относителния риск с 15%).
Няма значими разлики в честотата на масивни кръвоизливи, въпреки по-голямата честота на кръвоизлив на мястото на подкожно инжектиране.

*Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента*

В голямо многоцентрово проучване 20 479 пациенти със STEMI, подходящи за фибринолитична терапия, са рандомизирани да получават еноксапарин натрий като единичен интравенозен болус 3000 IU (30 mg) плюс подкожна инжекция 100 IU/kg (1 mg/kg), последвана от подкожна инжекция на 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа или нефракциониран хепарин интравенозно, коригиран въз основа на аРТТ, в продължение на 48 часа. Всички пациенти са лекувани също и с ацетилсалицилова киселина за минимум 30 дни. Стратегията за дозиране на еноксапарин натрий е коригирана при няколко пациенти с тежко бъбречно увреждане и при хора в старческа възраст най-малко 75 години. Подкожните инжекции на еноксапарин натрий са прилагани до изписване от болница или за максимален период от осем дни (което настъпи първо).
4716 пациенти са били подложени на перкутанна коронарна интервенция (PCI) като са получаване на антитромбозна терапия със заслепен изпитван лекарствен продукт. Ето защо при пациентите на еноксапарин натрий PCI трябва да се извърши на фона на прилагане на еноксапарин натрий (без смяна) по схемата, установена в предишните проучвания, т.е. без

прилагане на допълнителна доза, ако последното подкожно приложение е извършено по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, и с интравенозен болус 30 IU/ kg (0,3 mg/kg) еноксапарин натрий, ако последното подкожно приложение е извършено повече от 8 часа преди раздуването на балона.
Еноксапарин натрий, в сравнение с нефракциониран хепарин, значително намалява честотата на първичната крайна точка, която е съставна от смърт по всякаква причина, или миокарден реинфаркт в първите 30 дни след рандомизацията [9,9 % в групата на еноксапарин натрий, спрямо 12,0 % в групата на нефракциониран хепарин], с намаление на относителния риск със 17% (p<0,001).
Ползите от лечението с еноксапарин натрий, видими за редица резултати за ефикасност, настъпват на 48-ия час, когато е налице намаление с 35% на относителния риск от миокарден реинфаркт, в сравнение с лечението с нефракциониран хепарин (p<0,001).
Благоприятният ефект на еноксапарин натрий по отношение на първичната крайна точка се наблюдава във всички основни подгрупи, включително възраст, пол, локализация на инфаркта, анамнеза за диабет, анамнеза за предишен миокарден инфаркт, вид на приложения фибринолитик и време до лечение с изпитвания лекарствен продукт.
Наблюдава се значима полза от лечението с еноксапарин натрий, в сравнение с нефракциониран хепарин, при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция в рамките на 30 дни след рандомизацията (намаление на относителния риск с 23%), или които са лекувани консервативно (намаление на относителния риск с 15%, p=0,27 за взаимодействие).
Честотата на 30-дневната съставна крайна точка от смърт, миокарден реинфаркт или вътречерепен кръвоизлив (мярка за нетната клинична полза) е значимо по-ниска (p<0,0001) в групата на еноксапарин натрий (10,1%), в сравнение с групата на хепарин (12,2%), което представлява намаление на относителния риск със 17% в полза на лечението с еноксапарин натрий.
Честотата на масивно кървене на 30-ия ден е значително по-висока (p<0,0001) в групата на еноксапарин натрий (2,1%) спрямо групата на хепарин (1,4%). Наблюдавана е по-висока честота на стомашно-чревен кръвоизлив в групата на еноксапарин натрий (0,5%), в сравнение с групата на хепарин (0,1%), докато честотата на вътречерепен кръвоизлив е сходна в двете групи (0,8% с еноксапарин натрий спрямо 0,7% с хепарин).
Благоприятният ефект на еноксапарин натрий върху първичната крайна точка, наблюдаван по време на първите 30 дни се запазва за 12-месечния период на наблюдение.

*Чернодробно увреждане*

На базата на литературни данни, употребата на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) при пациенти с цироза (Child-Pugh клас B-C) изглежда е безопасна и ефективна за предотвратяване на тромбоза на порталната вена. Трябва да се отбележи, че литературните проучвания може да имат ограничения. Необходимо е повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане, тъй като тези пациенти имат повишен потенциал за кървене (вж. точка 4.4) и не са провеждани официални проучвания за установяване на дозата при пациенти с цироза (Child-Pugh клас A, B или C).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Общи характеристики

Фармакокинетичните показатели на еноксапарин натрий са изследвани предимно по отношение на времевата крива на плазмената анти-Xa активност, а също и на анти-IIa активността, при препоръчителните дозови интервали след еднократно и многократно подкожно приложение и след еднократно интравенозно приложение. Количественото определяне на анти-Xa и анти-IIa фармакокинетичното действие е извършено по валидирани амидолитични методи.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на еноксапарин натрий след подкожно инжектиране е

приблизително100% въз основа на анти-Ха активността.

Могат да се използват различни дози, състави и схеми на прилагане.
Средната максимална плазмена анти-Ха активност се наблюдава 3 до 5 часа след подкожно инжектиране и достига приблизително 0,2, 0,4, 1,0 и 1,3 анти-Ха IU/ml след еднократно подкожно приложение на дози съответно 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg и 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg и 1,5 mg/kg).

Интравенозен болус 3000 IU (30 mg), последвано непосредствено от 100 IU/kg (1 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа осигурява начално максимално ниво на анти-Ха активност 1,16 IU/ml (n=16) и средна експозиция, съответстваща на 88% от нивата в стационарно състояние. Стационарно състояние се достига на втория ден от лечението.

След многократно подкожно приложение по схеми 4000 IU (40 mg) веднъж дневно и 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно при здрави доброволци, стационарно състояние се достига на 2-ия ден, със средно съотношение на експозицията около 15% по-високо от това след единична доза. След многократно подкожно приложение по схема 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно, стационарно състояние се достига от 3-ия до 4-ия ден, със средна експозиция около 65% по-висока от тази след единична доза и средни максимални и най-ниски нива на анти-Ха активност съответно 1,2 и 0,52 IU/ml.

Инжекционен обем и доза с концентрация в диапазона 100-200 mg/ml не повлияват фармакокинетичните параметри при здрави доброволци.
Фармакокинетиката на еноксапарин натрий изглежда линейна в рамките на препоръчителния дозов диапазон. Интра- и интериндивидуалната вариабилност при пациентите е ниска. Не се наблюдава кумулиране след многократно подкожно приложение.

Плазмената анти-IIa активност след подкожно приложение е около десет пъти по-ниска от анти-Ха активността. Средна максимална анти-IIa активност се наблюдава приблизително 3 до 4 часа след подкожно инжектиране и достига 0,13 IU/ml и 0,19 IU/ml след многократно прилагане съответно на 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно и 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно.

Разпределение

Обемът на разпределение на анти-Ха активността на еноксапарин натрий е около 4,3 литра и е близък до обема на кръвта.

Биотрансформация

Еноксапарин натрий се метаболизира предимно в черния дроб посредством десулфатиране и/или деполимеризация до по-нискомолекулни частици със силно намален биологичен потенциал.

Елиминиране

Еноксапарин натрий е препарат с нисък клирънс със среден анти -Ха плазмен клирънс от 0,74 l/h след интравенозна инфузия на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) за 6 часа.
Елиминирането изглежда протича в една фаза, с полуживот около 5 часа след единична подкожна доза до около 7 часа след многократно прилагане.
Бъбречният клирънс на активните фрагменти представлява около 10% от приложената доза и общата бъбречна екскреция на активните и неактивните фрагменти е 40% от дозата.

Специални популации

*Старческа възраст*
Въз основа на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ, кинетичният профил на еноксапарин натрий не се различава при лица в старческа възраст, в сравнение с по-млади индивиди в случаите, когато бъбречната функция е нормална. Тъй като обаче, се знае че

бъбречната функция намалява с възрастта, пациентите в старческа възраст могат да имат намалено елиминиране на еноксапарин натрий (вж. точки 4.2 и 4.4).

*Чернодробно увреждане*
В едно проучване, проведено при пациенти с напреднала цироза, лекувани с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно, намаляването на максималната анти-Ха активност е свързано с увеличаване на тежестта на чернодробното увреждане (оценено чрез категориите по Child-Pugh). Това намаление се дължи главно на намаляване на нивото на ATIII като вторична проява на намалена синтеза на ATIII при пациенти с чернодробно увреждане.

*Бъбречно увреждане*
Наблюдава се линейна връзка между анти-Ха плазмения клирънс и креатининовия клирънс в стационарно състояние, което показва намален клирънс на еноксапарин натрий при пациенти с намалена бъбречна функция. Експозицията, свързана с анти-Ха активността, представена чрез AUC в стационарно състояние, е незначително повишена при леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) и умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) бъбречно увреждане след многократно подкожно приложение на подкожни дози от 4000 IU (40 mg) веднъж дневно. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min), AUC в стационарно състояние е значително повишена, средно с 65% след многократно прилагане на подкожни дози от 4000 IU (40 mg) веднъж дневно (вж. точки 4.2. и 4.4).

*Хемодиализа*
Фармакокинетиката на еноксапарин натрий изглежда сходна с тази при контролната популация след единична интравенозна доза от 25 IU, 50 IU или 100 IU/kg (0,25, 0,50 или 1,0 mg/kg), но AUC е два пъти по-голяма от тази при контролната популация.

*Тегло*
След многократно подкожно приложение на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно, средната AUC за анти-Ха активността е незначително по-голяма в стационарно състояние при здрави доброволци със затлъстяване (BMI 30-48 kg/m$^2$), в сравнение с контролна група индивиди без затлъстяване, докато нивото на максималната плазмена анти-Ха активност не се повишава. При затлъстели индивиди при подкожно приложение е налице по-нисък клирънс, коригиран според теглото.

Установено е, че когато се прилага некоригирана според теглото доза, след единична подкожна доза от 4000 IU (40 mg), експозицията, свързана с анти-Ха активността, е с 52% по-висока при жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и с 27% по-висока при мъже с ниско телесно тегло (<57 kg) в сравнение с контролна група индивиди с нормално телесно тегло (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между еноксапарин натрий и тромболитици, когато се прилагат едновременно.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Освен антикоагулантните реакции на еноксапарин натрий, няма данни за нежелани ефекти при 15 mg/kg/ден в хода на 13-седмични проучвания за токсичност при подкожно приложение при плъхове и кучета и при 10 mg/kg/ден при 26-седмични проучвания за токсичност при подкожно и интравенозно приложение при плъхове и маймуни.

Еноксапарин натрий не е показал мутагенност при *in vitro* тестове, включително теста на Ames, тест за мутации в миши лимфомни клетки и няма кластогенно действие въз основа на *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити, както и при *in vivo* тест за хромозомни аберации в костен мозък на плъхове.

Проучвания, проведени при бременни плъхове и зайци с еноксапарин натрий с подкожни дози

до 30 mg/kg/ден два пъти дневно не показват данни за тератогенни ефекти или фетотоксичност. Доказано е, че еноксапарин натрий не повлиява фертилитета или репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при подкожни дози до 20 mg/kg/ден.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

Подкожна (s.c.) инжекция

Да не се смесва с други лекарствени продукти.

Интравенозна (болус) инжекция (само при остър миокарден инфаркт с ST-елевация)

Еноксапарин натрий може да се прилага безопасно с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 5% инжекционен разтвор (вж. точка 4.2).

### 6.3 Срок на годност

Предварително напълнена спринцовка

3 години

Разреден лекарствен продукт с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции.

8 часа

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да не се замразява.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 ml разтвор в спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител на иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, с тъмносиньо полипропиленово буталото. Спринцовката могат да бъдат допълнително оборудвани с предпазно устройство срещу убождане с иглата след инжектиране.

Опаковка по:
- 2, 10 или 30 предварително напълнени спринцовки
- 10 или 30 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

**УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА: ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

Как сами да си поставите инжекцията с Inhixa с предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***

- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния вид на продукта.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната на лявата страна на корема си. Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция с Inhixa .***

**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.

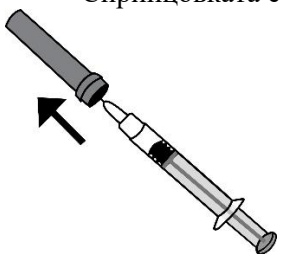
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеално за случая е в шезлонг, фотьойл или легло с възглавници за повдигане.

**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема в зависимост от това, къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.

**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

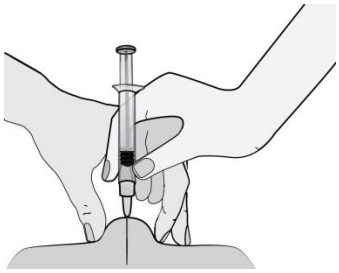


**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили капачето, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

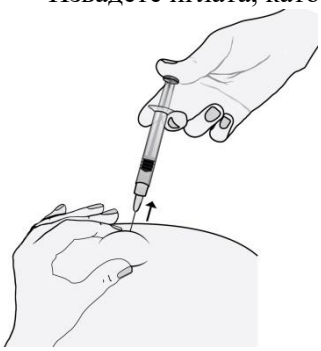
Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл от 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



**8)** Натиснете буталото с полеца си. Така ще селекарственият продукт инжектира в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън.



**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни, изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Как сами да си поставите инжекция Inhixa с предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата

Вашата предварително напълнената спринцовка има прикрепен предпазител, за да Ви предпази от нараняване от иглата.

Ако можете сами да си прилагате този лекарствен продукт, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***

- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите някакви видими промени във външния му вид.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.

- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарствения продукт. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***

**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.

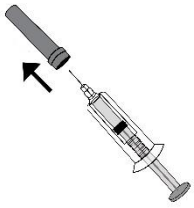
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеално за случая е да седите в шезлонг, фотьойл или легло с възглавници за повдигане.

**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.

**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

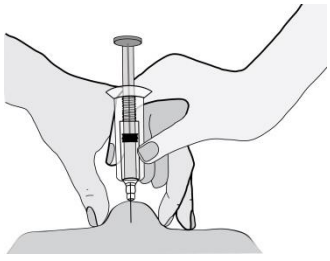


**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили капачето, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

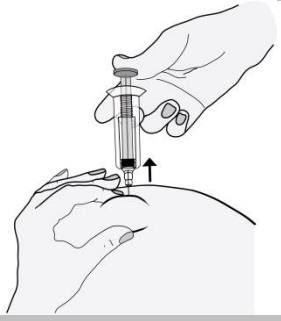
Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



**8)** Натиснете буталото с палеца си. Това ще инжектира лекарствения продукт в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън. Не отпускайте натиска върху буталото!



**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Натиснете силно буталото на спринцовката. Предпазното устройство за иглата, под формата на пластмасов цилиндър, автоматично ще покрие цялата игла.

**11)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни, изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам
Нидерландия

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/070
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/080

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15/09/2016
Дата на последно подновяване: 26/08/2021

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhixa 30 000 IU (300 mg)/3 ml инжекционен разтвор в многодозов контейнер

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа еноксапарин натрий (enoxaparin sodium) 30 000 IU анти-Xa активност (еквивалентни на 300 mg) в 3,0 ml вода за инжекции.

Всеки ml съдържа 10 000 IU (100 mg) еноксапарин натрий.

Еноксапарин натрий е биологично вещество, получено чрез алкална деполимеризация на хепарин бензилов естер, получен от свинска чревна лигавица.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Бензилов алкохол (45 mg в 3,0 ml)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор
Бистър, безцветен до бледожълт разтвор

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Inhixa е показан при възрастни за:

- Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск, по-специално такива, които са подложени на ортопедична операция или обща хирургия, включително онкологична операция.
- Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване (например остра сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, тежки инфекции, ревматични заболявания) и намалена подвижност, с повишен риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ)
- Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ), с изключение на БЕ, която изисква тромболитична терапия или хирургично лечение.
- Продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак.
- Предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.
- Остър коронарен синдром:
  - Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента, в комбинация с ацетилсалицилова киселина перорално (NSTEMI).
  - Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI), включително пациенти, които трябва да бъдат лекувани медикаментозно или с последваща перкутанна коронарна интервенция (PCI).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск*
Индивидуалният тромбоемболичен риск при пациентите може да се изчисли с помощта на валидиран модел за стратификация на риска.

- При пациенти с умерен риск от тромбоемболия, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 2000 IU (20 mg) веднъж дневно, приложени чрез подкожна инжекция. При операции с умерен риск, предоперативното започване на приложението (2 часа преди хирургичната интервенция) на 2000 IU (20 mg) еноксапарин натрий е с доказана ефикасност и безопасност.
  При пациенти с умерен риск, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи за минимален период от 7-10 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвижване). Профилактиката трябва да продължи, докато пациентът вече не е със значително намалена подвижност.
- При пациенти с висок риск от тромбоемболия, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно, приложени чрез подкожна инжекция, като за предпочитане се започне 12 часа преди операцията. Ако има нужда от започване на предоперативната профилактика с еноксапарин натрий по-рано от 12 часа (напр. високорискови пациенти в очакване на отложена ортопедична операция), последната инжекция трябва да се приложи не по-късно от 12 часа преди операцията и да се възобнови 12 часа след операцията.
  - При пациенти, подложени на голяма ортопедична операция, се препоръчва удължаване на антитромбозната профилактика до 5 седмици.
  - При пациенти с висок риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ), подложени на коремна или тазова операция поради карцином, се препоръчва удължаване на антитромбозната профилактика до 4 седмици.

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти*
Препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно чрез подкожна инжекция. Лечението с еноксапарин натрий се назначава за минимум 6 до 14 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвижване) на пациента. Не е установена полза от лечение за повече от 14 дни.

*Лечение на ДВТ със или без БЕ*
Еноксапарин натрий трябва да се приложи подкожно като инжекция от 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно или инжекция от 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно.
Схемата трябва да бъде избрана от лекаря на базата на индивидуална оценка, включително оценка на риска от тромбоемболия и риска от кървене. Схемата от 150 IU/kg (1,5 mg/kg), приложени веднъж дневно, трябва да се използва при пациенти без усложнения, с нисък риск от рецидив на ВТЕ. Схемата от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложени два пъти дневно, трябва да се използва при всички други пациенти, като тези със затлъстяване, със симптоматична БЕ, карцином, рецидивираща ВТЕ или проксимална венозна тромбоза (на *илиачната вена*).

Лечението с еноксапарин натрий обикновено се назначава за период средно 10 дни. Когато е подходящо, трябва да се започне перорална антикоагулантна терапия (вж. „Преминаване от еноксапарин натрий на перорални антикоагуланти“ в края на точка 4.2).

При продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак лекарите трябва внимателно да преценят индивидуалните рискове от тромбоемболия и кървене при пациента. Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg), прилагана два пъти дневно чрез подкожни инжекции в продължение на 5 до 10 дни, последвано от 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно подкожно инжектиране в продължение на до 6 месеца. Ползата от продължителната антикоагулантна терапия трябва да бъде оценена повторно след 6 месеца лечение.
*Предотвратяване на образуването на тромби по време на хемодиализа*
Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg) еноксапарин натрий.

При пациенти с висок риск от кървене, дозата трябва да се намали до 50 IU/kg (0,5 mg/kg) за двоен съдов достъп или 75 IU/kg (0,75 mg/kg) за единичен съдов достъп.

По време на хемодиализа еноксапарин натрий трябва да се инжектира в артериалната кръвна линия в началото на диализната сесия. Ефектът на тази доза обикновено е достатъчен за сесия от 4 часа; ако обаче се открият фибринови пръстени, например след по-дълга от нормалното сесия, може да се приложи допълнителна доза от 50 IU до 100 IU/kg (0,5 до 1 mg/kg).

Липсват данни при пациенти, които използват еноксапарин натрий за профилактика или лечение и по време на хемодиализни сесии.

*Остър коронарен синдром: лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента*

- Препоръчителната доза еноксапарин натрий за лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI е 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа чрез подкожна инжекция, приложена в комбинация с антитромбоцитна терапия. Лечението трябва да се приложи за най-малко 2 дни и да продължи до постигане на клинично стабилизиране. Обичайната продължителност на лечение е от 2 до 8 дни.
  Ацетилсалицилова киселина се препоръчва при всички пациенти без противопоказания, при начална перорална натоварваща доза от 150–300 mg (при нелекувани с ацетилсалицилова киселина пациенти) и поддържаща доза от 75-325 mg/ден дългосрочно, независимо от стратегията на лечение.

- За лечение на остър STEMI препоръчителната доза еноксапарин натрий е единична интравенозна болус инжекция от 3000 IU (30 mg) плюс доза от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена подкожно, последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена подкожно на всеки 12 часа (максимално 10 000 IU (100 mg) за всяка от първите две подкожни дози). Едновременно трябва да се приложи подходяща антитромбоцитна терапия, например ацетилсалицилова киселина перорално (75 mg до 325 mg веднъж дневно), освен ако няма противопоказания. Препоръчителната продължителност на лечение е 8 дни, или до изписване от болницата, което се случи първо. Когато се прилага в комбинация с тромболитично средство (фибрин-специфично или не фибрин-специфично), еноксапарин натрий трябва да се приложи от 15 минути преди до 30 минути след началото на фибринолитичната терапия.
  - За дозиране при пациенти на възраст ≥ 75 години вижте точка „Старческа възраст“.
  - При пациенти, лекувани с PCI, ако последната подкожна доза еноксапарин натрий е приложена по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, не е необходима допълнителна доза. Ако последното подкожно приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона, трябва да се приложи интравенозен болус еноксапарин натрий 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Специални популации

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на еноксапарин натрий в педиатрични популации не е установена. Няма налични данни.

*Старческа възраст*

За всички показания, с изключение на STEMI, не е необходимо намаляване на дозата при пациенти в старческа възраст, освен ако бъбречната функция не е нарушена (вж. по-долу параграфа „Бъбречно увреждане“ и точка 4.4).
За лечение на остър STEMI при пациенти в старческа възраст ≥75 години не трябва да се прилага начална интравенозна болус доза. Трябва да се започне със 75 IU/kg (0,75 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа (максимална доза 7500 IU (75 mg) само за всяка от първите две

подкожни дози, последвано от 75 IU/kg (0,75 mg/kg) подкожно за останалите дози). За дозиране при пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция вижте по-долу „Бъбречно увреждане“ и точка 4.4.

*Чернодробно увреждане*
Има ограничени данни при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 5.1 и 5.2) и е необходимо повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 4.4).

*Бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2)*
*Тежко бъбречно увреждане*
Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <15 ml/min) поради липса на данни при тази популация извън показанието предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.

Таблица за дозиране при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс [15-30] ml/min):

| Показание | Схема на прилагане |
|---|---|
| Профилактика на венозна тромбоемболична болест | 2000 IU (20 mg) подкожно веднъж дневно |
| Лечение на ДВТ и БЕ | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно веднъж дневно |
| Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно веднъж дневно |
| Лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно веднъж дневно |
| Лечение на остър STEMI (пациенти на възраст под 75 години) | 1 x 3000 IU (30 mg) интравенозен болус плюс 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно и след това 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно на всеки 24 часа |
| Лечение на остър STEMI (пациенти на възраст над 75 години) | Без начална интравенозна болус доза, 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно и след това 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно на всеки 24 часа |

Препоръчаните корекции на дозата не се отнасят за показанието при хемодиализа.

*Умерено и леко бъбречно увреждане*
Въпреки че не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане, препоръчва се да се извършва внимателно клинично проследяване.

Inhixa многодозов флакон съдържа бензилов алкохол и не трябва да се използва при новородени бебета и преждевременно родени (вж. точка 4.3).

Начин на приложение

Inhixa не е предназначено за интрамускулно приложение и не трябва да се използва по този начин.

При профилактика на венозна тромбоемболична болест след хирургична интервенция, лечение на ДВТ и БЕ, продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак, лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI, еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

- При остър STEMI, лечението трябва да се започне с единична интравенозна болус инжекция, незабавно последвана от подкожна инжекция.
- За предотвратяване образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа, се прилага през артериалната линия на диализния кръг.

Препоръчва се използване на туберкулинова спринцовка, или еквивалентна на нея, когато се използват многодозови флакони, за да се осигури точно изтегляне на подходящия обем от лекарствения продукт.

*Техника на подкожно инжектиране*

За предпочитане е инжектирането да се извършва при легнало положение на пациента. Еноксапарин натрий се прилага чрез дълбоко подкожно инжектиране.

При използване на предварително напълнените спринцовки не трябва да изгонвате въздушното мехурче от спринцовката преди инжектиране, за да избегнете загуба на част от лекарствения продукт. Когато количеството от лекарствения продукт, което трябва да се инжектира, трябва да се коригира въз основа на телесното тегло на пациента, трябва да използвате градуираните предварително напълнени спринцовки за да достигнете необходимия обем чрез изхвърляне на излишъка преди инжектиране. В някои случаи не е възможно да се постигне точната доза поради деленията на спринцовката и в такъв случай обемът се закръгля до най-близкото деление.

Приложението трябва да се извършва при редуване на лявата и дясната антеролатерална или постеролатерална част на коремната стена.

Иглата трябва да се въвежда в цялата си дължина вертикално в кожна гънка, внимателно прихванатата между палеца и показалеца. Кожната гънка не трябва да се освобождава до завършване на инжектирането. След приложение мястото на инжектиране не трябва да не се разтрива.

*Интравенозна (болус) инжекция (само за показанието остър STEMI)*

При остър STEMI лечението трябва да започне с единична интравенозна болус инжекция, незабавно последвана от подкожна инжекция.
За интравенозна инжекция може да се използва многодозов флакон или предварително напълнена спринцовка.
Еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез интравенозна система. Не трябва да се смесва или прилага едновременно с други лекарствени продукти. За да се избегне възможно смесване на еноксапарин натрий с други лекарствени продукти, избраният интравенозен достъп трябва да се промива с достатъчно количество натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) разтвор за инфузия или 5% глюкоза във вода за инжекции преди и след интравенозно болус приложение на еноксапарин натрий за промиване на порта на лекарствения продукт. Еноксапарин натрий може да се прилага безопасно с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) разтвор за инфузия или 5% инжекционен разтвор на глюкоза във вода за инжекции.

*Начален болус 3000 IU (30 mg)*
За началния болус 3000 IU (30 mg) с използване на градуирана предварително напълнена спринцовка еноксапарин натрий излишният обем трябва да се отстрани, за да останат само 3000 IU (30 mg) в спринцовката. Дозата от 3000 IU (30 mg) може да се инжектира директно в интравенозната система.

*Допълнителен болус за PCI, когато последното подкожно приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона.*
При пациенти, лекувани с перкутанна коронарна интервенция (PCI), трябва да се приложи допълнителен интравенозен болус 30 IU/kg (0,3 mg/kg), ако последното подкожно приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона.

За да се осигури точност на малкия обем, който трябва да се инжектира, препоръчително е лекарственият продукт да се разреди до 300 IU/ml (3 mg/ml).
За да се получи разтвор 300 IU/ml (3 mg/ml) с помощта на 6000 IU (60 mg) предварително напълнена спринцовка еноксапарин натрий, препоръчително е да се използва 50 ml инфузионен сак (т.е. или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции), както следва:
30 ml от разтвора трябва да се изтеглят от инфузионния сак със спринцовка и да бъдат изхвърлени. Трябва да се инжектира цялото съдържание на 6000 IU (60 mg) еноксапарин натрий предварително напълнена спринцовка в 20-те ml, останали в сака. Съдържанието на сака трябва внимателно да се смеси. След това трябва да се изтегли необходимия обем разреден разтвор със спринцовка за приложение в интравенозната система.

След като разреждането приключи, обемът за инжектиране може да се изчисли по следната формула [обем разреден разтвор (ml) = тегло на пациента (kg) x 0,1] или с помощта на таблицата по-долу. Препоръчва се разреждането да се извърши непосредствено преди употреба.

Обем, който да се инжектира през интравенозна система след приключване на разреждането при количество на активното вещество 300 IU (3 mg)/ml.

| Тегло | Необходима доза<br>30 IU/kg (0,3 mg/kg) | | Обем, който да се инжектира след разреждане до крайно количество на активното вещество 300 IU (3 mg)/ml |
|---|---|---|---|
| [kg] | IU | [mg] | [ml] |
| 45 | 1350 | 13,5 | 4,5 |
| 50 | 1500 | 15 | 5 |
| 55 | 1650 | 16,5 | 5,5 |
| 60 | 1800 | 18 | 6 |
| 65 | 1950 | 19,5 | 6,5 |
| 70 | 2100 | 21 | 7 |
| 75 | 2250 | 22,5 | 7,5 |
| 80 | 2400 | 24 | 8 |
| 85 | 2550 | 25,5 | 8,5 |
| 90 | 2700 | 27 | 9 |
| 95 | 2850 | 28,5 | 9,5 |
| 100 | 3000 | 30 | 10 |
| 105 | 3150 | 31,5 | 10,5 |
| 110 | 3300 | 33 | 11 |
| 115 | 3450 | 34,5 | 11,5 |
| 120 | 3600 | 36 | 12 |
| 125 | 3750 | 37,5 | 12,5 |
| 130 | 3900 | 39 | 13 |
| 135 | 4050 | 40,5 | 13,5 |
| 140 | 4200 | 42 | 14 |
| 145 | 4350 | 43,5 | 14,5 |
| 150 | 4500 | 45 | 15 |

*Инжектиране в артериална линия*

За предотвратяване образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа се прилага през артериалната линия на диализния кръг.

*Преминаване от еноксапарин натрий на перорални антикоагуланти*

*Преминаване от еноксапарин натрий на витамин К антагонисти (VKA)*
Клиничното проследяване и лабораторните изследвания [протромбиново време, изразено като Международно нормализирано съотношение (INR)] трябва да бъдат засилени, за да се проследява ефекта от VKA.
Тъй като има интервал преди VKA да достигне своя максимален ефект, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи при постоянна доза толкова дълго, колкото е необходимо, за да се поддържа INR в рамките на желания терапевтичен диапазон за показанието при два последователни теста.
При пациенти, които в момента получават VKA, VKA трябва да се прекрати и първата доза еноксапарин натрий трябва да се приложи, когато INR падне под терапевтичния диапазон.

*Преминаване от еноксапарин натрий на директни перорални антикоагуланти (DOAC)*
При пациенти, които в момента получават еноксапарин натрий, еноксапарин натрий трябва да се прекрати и да се започне DOAC 0 до 2 часа преди времето за следващото планирано приложение на еноксапарин натрий, съгласно КХП на DOAC.
При пациенти, които в момента получават DOAC, първата доза еноксапарин натрий трябва да се приложи в момента, когато трябва да се приеме следващата доза DOAC.

*Приложение при спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция*

Ако лекарят реши да приложи антикоагулация в условията на епидурална или спинална анестезия/аналгезия или лумбална пункция, се препоръчва внимателно неврологично проследяване поради риска от невроаксиални хематоми (вж. точка 4.4).

- *При дози, използвани за профилактика*
  Трябва да се спазва интервал без пунктиране с продължителност най-малко 12 часа между последната инжекция еноксапарин натрий при профилактични дози и поставянето на игла или катетър.
  При продължителни техники трябва да се спазва подобно интервал, или да се изчака най-малко 12 часа преди свалянето на катетъра.
  При пациенти с креатининов клирънс [15-30] ml/min, трябва да се обмисли удвояване на времето за пункция/поставяне на катетъра или свалянето му до най-малко 24 часа.
  2-часовото предоперативно започване на еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) не е съвместимо с невроаксиална анестезия.
- *При дози, използвани за лечение*
  Трябва да се спазва интервал без пунктиране с продължителност най-малко 24 часа между последната инжекция еноксапарин натрий при терапевтични дози и поставянето на игла или катетър (вж. също точка 4.3).
  При продължителни техники трябва да се спазва подобно отлагане от 24 часа преди свалянето на катетъра.
  При пациенти с креатининов клирънс [15-30] ml/min, трябва да се обмисли удвояване на времето за пункция/поставяне на катетъра, или сваляне до най-малко 48 часа.
  Пациентите, които получават дози два пъти дневно (напр. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) два пъти дневно, или 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно) трябва да пропуснат втората доза еноксапарин натрий, за да се има достатъчен интервал преди поставяне или сваляне на катетъра.

В тези времеви точки има все още откриваеми нива на анти-Ха активност и тези интервали не са гаранция, че ще се избегне образуването на невроаксиален хематом.
Също така трябва да се има предвид да не се използва еноксапарин натрий най-малко 4 часа след спинална/епидурална пункция или след свалянето на катетъра. Отлагането трябва да се базира на оценка на съотношението полза/риск, като се вземе предвид както рискът от

тромбоза, така и рискът от кървене в условията на процедурата и рисковите фактори при пациента.

## 4.3 Противопоказания

Еноксапарин натрий е противопоказан при пациенти със:
- Свръхчувствителност към еноксапарин натрий, хепарин или производните му, включително други нискомолекулни хепарини (LMWH), към бензилов алкохол или към някое друго от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Анамнеза за имуномедиирана, хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) през последните 100 дни или наличие на антитела в циркулацията (вж. също точка 4.4);
- Клинично значимо активно кървене и състояния, свързани с висок риск от кръвоизлив, включително скорошен хеморагичен инсулт, стомашно-чревна язва, наличие на злокачествено новообразуване с висок риск от кървене, скорошна мозъчна, спинална или офталмологична операция, доказани или предполагаеми варици на хранопровода, артериовенозни малформации, съдови аневризми или сериозни интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии;
- Спинална или епидурална анестезия или локорегионална анестезия, когато еноксапарин натрий е използван за лечение в последните 24 часа (вж. точка 4.4).

Поради съдържанието на бензилов алкохол (вж. точка 6.1), еноксапарин натрий лекарствена форма в многодозов флакон не трябва да се прилага на новородени или на преждевременно родени (вж. точки 4.4 и 4.6).

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Проследимост
Нискомолекулните хепарини (НМХ) са биологични лекарствени продукти. За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи

Еноксапарин натрий не може да се използва взаимнозаменяемо (единица за единица) с други нискомолекулни хепарини (LMWH). Тези лекарствени продукти се различават по процес на производство, молекулно тегло, специфична анти-Ха и анти-IIа активност, единици, дози и клинична ефикасност и безопасност. Това води до разлики във фармакокинетиката и съответната биологична активност (напр. антитромбинова активност и тромбоцитни взаимодействия). Ето защо е необходимо специално внимание и спазване на указанията за употреба, специфични за всеки отделен лекарствен продукт.

Анамнеза за хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) (>100 дни)

Употребата на еноксапарин натрий при пациенти с анамнеза за имуномедиирана HIT през последните 100 дни или при наличие на антитела в циркулацията е противопоказана (вж. точка 4.3). Антителата в циркулацията може да персистират няколко години.
Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза (>100 дни) за хепарин-индуцирана тромбоцитопения без антитела в циркулацията Решението да се използва еноксапарин натрий в такъв случай трябва да се вземе само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след като са обсъдени алтернативни лечения, различни от хепарин (напр. данапароид натрий или лепирудин).

Проследяване броя на тромбоцитите

При пациенти с рак с брой тромбоцити под 80 G/l може да се помисли за антикоагулантно лечение само като се разгледа всеки случай поотделно и се препоръчва внимателно наблюдение.

Риск от антитяло-медиирана хепарин-индуцирана тромбоцитопения е налице и при нискомолекулните хепарини (LMWH). Ако възникне тромбоцитопения, тя обикновено се явява между 5-ия и 21-ия ден след началото на лечението с еноксапарин натрий.
Рискът от HIT е по-голям при постоперативни пациенти, най-вече след сърдечна операция, и при пациенти с рак.
Поради това се препоръчва да се изследва броят на тромбоцитите преди започването на терапията с еноксапарин натрий и след това редовно в хода на лечението.
Ако има клинични симптоми, насочващи към HIT (нов епизод на артериална и/или венозна тромбоемболия, болезнени кожни лезии на мястото на инжектиране, алергични или анафилактични реакции по време на лечението), броят на тромбоцитите трябва да се измери.
Пациентите трябва да са наясно, че може да се появят такива симптоми и ако това се случи, те трябва да информират своя лекар.
На практика, ако се наблюдава потвърдено значимо понижение на броя на тромбоцитите (30 до 50% от първоначалната стойност), лечението с еноксапарин натрий трябва незабавно да се прекрати и пациентите да преминат на друго алтернативно антикоагулантно лечение, различно от хепарин.

Кръвоизливи

Както и при другите антикоагуланти, може да възникне кървене на различни места. Ако настъпи кървене, трябва да се установи източникът на кръвоизлива и да се започне подходящо лечение.
Еноксапарин натрий, както и всякакъв друг вид антикоагулантна терапия трябва да се използва с повишено внимание при състояния с повишена вероятност от кървене, като например:

- нарушена хемостаза,
- анамнеза за пептична язва,
- скорошен исхемичен инсулт,
- тежка артериална хипертония,
- скорошна диабетна ретинопатия,
- неврохирургична или офталмологична операция,
- съпътстваща употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точка 4.5.).

Лабораторни изследвания

При дози, прилагани за профилактика на венозна тромбоемболия, еноксапарин натрий не повлиява значимо времето на кървене и общите кръвни коагулационни показатели, нито повлиява тромбоцитната агрегация или свързването на фибриногена с тромбоцитите.
При по-високи дози е възможно да се получи удължаване на aPTT (активирано парциално тромбопластиново време) и ACT (активирано време на съсирване). Удължаването на aPTT и ACT не е линейно свързано с увеличена антитромбозна активност на еноксапарин натрий и поради това тези показатели са неподходящи и ненадеждни за проследяване на активността на еноксапарин натрий.

Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция

Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция не трябва да се извършват в рамките на 24 часа от приложението на еноксапарин натрий в терапевтични дози (вж. също точка 4.3).

Съобщени са случаи на невроаксиални хематоми при едновременна употреба на еноксапарин натрий и спинална/епидурална анестезия или спинална пункция, които са довели до продължителна или трайна парализа.
Тези усложнения са редки при схеми на прилагане на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно или по-малко. Рискът от тези събития е по-висок при използването на постоянни епидурални катетри в следоперативния период, при едновременно приложение на други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), при травматично или многократно пунктиране на спиналното/епидуралното пространство или при пациенти с предишна операция на гръбначния стълб или деформация на гръбначния стълб.

За намаляване на потенциалния риск от кървене, свързано с епидурална или спинална анестезия/аналгезия и едновременно приложение на еноксапарин натрий, трябва да се вземе предвид фармакокинетичния профил на лекарствения продукт (вж. точка 5.2). Поставянето и отстраняването на епидурален катетър или лумбална пункция е най-добре да се извършва, когато антикоагулантният ефект на еноксапарин е нисък; все пак, точното време за достигане на достатъчно нисък антикоагулантен ефект при всеки пациент не е известно. При пациенти с креатининов клиренс [15-30 ml/min], са необходими допълнителни съображения, тъй като елиминирането на еноксапарин натрий е по-продължително (вж. точка 4.2).

Ако лекарят реши да приложи антикоагулантна терапия в случай на епидурална/спинална анестезия или лумбална пункция, трябва да се извършва често проследяване, с цел да се открият каквито и да било признаци и симптоми на неврологично увреждане, като болка в гърба, сензорни и моторни дефицити (изтръпване или слабост в долните крайници), дисфункция на червата или пикочния мехур. Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да уведомят своя лекар, ако усетят който и да било от гореспоменатите признаци и симптоми. Ако се подозират признаци или симптоми на спинален хематом, трябва спешно да се започне диагностициране и лечение, включително декомпресия на гръбначния мозък, въпреки че такова лечение може да не предотврати неврологичните последици

Кожна некроза / кожен васкулит

Има съобщения за кожна некроза и кожен васкулит при употреба на LMWH, при които е необходимо незабавно прекъсване на лечението.

Процедури за перкутанна коронарна реваскуларизация

За намаляване до минимум на риска от кървене след съдова манипулация в хода на лечението на нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента (NSTEMI) и остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI), строго се придържайте към препоръчителните интервали между инжектирането на дозите еноксапарин натрий. Важно е да се постигне хемостаза в мястото на пункция след PCI. В случай че се използва устройство за затваряне на съдовия достъп, дезилето може да се отстрани незабавно. Ако се използва метод за мануална компресия, дезилето трябва да се отстрани 6 часа след последната интравенозна/подкожна инжекция еноксапарин натрий. Ако е необходимо лечението с еноксапарин натрий да се продължи, следващата доза трябва да се назначи не по-рано от 6 до 8 часа след отстраняването на дезилето. Мястото на пункция трябва да се наблюдава за признаци на кървене или образуване на хематоми.

Остър инфекциозен ендокардит

Употреба на хепарин обикновено не се препоръчва при пациенти с остър инфекциозен ендокардит поради риска от мозъчен кръвоизлив. Ако такава употреба се счита за абсолютно необходима, решението трябва да се вземе само след внимателна оценка на индивидуалното съотношение полза/риск.

Механични сърдечни клапни протези

Приложението на еноксапарин натрий не е достатъчно проучено за нуждите на тромбопрофилактиката при пациенти с механични протези на сърдечните клапи. Съобщава се за изолирани случаи на тромбоза на протезирана сърдечна клапа при пациенти с механични протези на сърдечните клапи, получаващи еноксапарин натрий за тромбопрофилактика. Смущаващи фактори, включващи подлежащо заболяване и недостатъчни клинични данни, ограничават възможността за оценка на тези случаи. Някои от тези случаи са бременни жени, при които тромбозата е довела до смърт на майката и плода.

*Бременни жени с механични протези на сърдечните клапи*
Приложението на еноксапарин натрий за тромбопрофилактика при бременни жени с механични протези на сърдечните клапи не е достатъчно проучено. При клинично проучване при бременни жени с механични сърдечни клапи, получаващи еноксапарин натрий (100 IU/kg два пъти дневно (1 mg/kg два пъти дневно)) с цел понижаване на риска от тромбоемболия, при 2 от 8 жени са се образували тромби, довели до блокиране на клапата, което е довело до смърт на майката и плода. Има отделни постмаркетингови съобщения за клапна тромбоза при бременни жени с механични сърдечни клапи по време на прилагането на еноксапарин натрий за тромбопрофилактика. При бременните жени със сърдечни клапи, протезирани с механична протеза, може да има повишен риск от тромбоемболия.

Старческа възраст

Не се наблюдава тенденция към увеличаване на кървенето при хора в старческа възраст в профилактичния дозов диапазон. Пациентите в старческа възраст (особено пациенти на 80 и повече години) може да са изложени на повишен риск от усложнения, свързани с кървене, в терапевтичния дозов диапазон. Препоръчва се внимателно клинично проследяване и намаляване на дозата при пациенти на възраст над 75 години, лекувани за остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

- При пациенти с бъбречно увреждане е налице увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий, което повишава риска от кървене. При тези пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване като може да се обмисли и биологично проследяване чрез измерване на анти-Ха активността (вж. точки 4.2 и 5.2).
- Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 15 ml/min) поради липса на данни при пази популация, извън показанието предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-30 ml/min), тъй като експозицията на еноксапарин натрий е значително повишена, се препоръчва корекция на дозата в терапевтичния и профилактичния дозов диапазон (вж. точка 4.2).
Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при чернодробно увреждане поради повишен потенциал за кървене. Коригирането на дозата на базата на проследяване на нивата на анти-Ха активността не е надеждно при пациенти с чернодробна цироза и не се препоръчва (вж. точка 5.2)

Ниско телесно тегло

При жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и мъже с ниско телесно тегло (<57 kg), е наблюдавано увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий при профилактични дози

(некоригирани според теглото), което може да доведе до по-висок риск от кървене. Поради това, при такива пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване (вж. точка 5.2).

Пациенти със затлъстяване

Пациентите със затлъстяване са с повишен риск от тромбоемболия. Безопасността и ефикасността на профилактичните дози при пациенти със затлъстяване (BMI >30 kg/m$^2$) не са напълно определени и няма консенсус относно коригирането на дозата. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на тромбоемболия.

Хиперкалиемия

Хепарините могат да потиснат надбъбречната секреция на алдостерон, което води до хиперкалиемия (вж. точка 4.8), особено при пациенти със захарен диабет, хронична бъбречна недостатъчност, предшестваща метаболитна ацидоза, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че повишават калия (вж. точка 4.5). Плазмените нива на калий трябва да се следят редовно, особено при пациенти, изложени на риск.

Бензилов алкохол

Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.
Интравенозното приложение на бензилов алкохол се свързва със сериозни нежелани събития и смърт при новородени („Gasping Syndrome“) (вж. точка 4.3). Минималното количество бензилов алкохол, при което може да настъпи токсичност не е известно. Бензиловият алкохол може също да причини токсични реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст, поради повишен риск от кумулиране.
Големи обеми от лекарствени продукти, които съдържат бензилов алкохол, трябва да се използват с повишено внимание и само ако е необходимо при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане или при бременни жени, поради риска от кумулиране на бензилов алкохол и неговата токсичност (метаболитна ацидоза).

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, в рамките на препоръчителния дозов диапазон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Остра генерализирана екзантематозна пустулоза

Във връзка с лечението с еноксапарин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) с неизвестна честота. Когато се предписва лекарството пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и трябва да бъдат наблюдавани внимателно за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи за тези реакции, прилагането на еноксапарин трябва да бъде спряно незабавно и трябва да се помисли за алтернативно лечение (при необходимост).

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо приложение не се препоръчва

*Лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точка 4.4)*

Препоръчително е, ако няма стриктни показания, лекарствените продукти, повлияващи хемостазата, да се прекратят преди започване на лечение с еноксапарин натрий. Ако комбинацията е показана, еноксапарин натрий трябва да се използва при внимателно клинично и лабораторно проследяване, ако е подходящо. Тук се включват лекарствени продукти като:

- салицилати за системно приложение, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и НСПВС, включително кеторолак,
- други тромболитици (напр. алтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа) и антикоагуланти (вж. точка 4.2).

Съпътстващо приложение с повишено внимание

Следните лекарствени продукти могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при повишено внимание:

- *Други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата, като например*:
  - инхибитори на тромбоцитната агрегация, включително ацетилсалицилова киселина, приложена с антиагрегантна доза (кардиопротекция), клопидогрел, тиклопидин и гликопротеин IIb/IIIa антагонисти, показани при остър коронарен синдром, поради риск от кървене.
  - декстран 40,
  - системни глюкокортикоиди.

- *Лекарствени продукти, повишаващи нивата на калий*

Лекарствени продукти, които повишават серумните нива на калий, могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при внимателно клинично и лабораторно наблюдение (вж. точки 4.4 и 4.8).

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

При хора няма данни, че еноксапарин натрий преминава плацентарната бариера по време на втория и третия триместър от бременността. Няма информация за първия триместър. Проучванията при животни не показват данни за фетотоксичност или тератогенност (вж. точка 5.3). Данните при животни показват, че преминаването на еноксапарин натрий през плацентата е минимално.
Еноксапарин натрий трябва да се прилага по време на бременност, само ако е клинично необходимо.
Бременните жени, които получават еноксапарин натрий, трябва да се проследяват внимателно за признаци на кървене или прекомерна антикоагулация и трябва да бъдат предупредени относно риска от кървене. Като цяло наличните данни показват, че няма доказателства за повишен риск от кръвоизлив, тромбоцитопения или остеопороза в сравнение с риска, наблюдаван при жени, които не са бременни, освен този, който се наблюдава при бременни жени с изкуствени сърдечни клапи (вж. точка 4.4).

Ако се планира епидурална анестезия, се препоръчва лечението с еноксапарин натрий да се преустанови преди това (вж. точка 4.4).

Тъй като бензиловият алкохол може да премине през плацентата, се препоръчва да се използва лекарствена форма, която не съдържа бензилов алкохол.

Кърмене

Не е известно дали непроменения еноксапарин се екскретира в кърмата при хора. При плъхове в период на лактация, преминаването на еноксапарин или неговите метаболити в млякото е много ниско. Пероралната абсорбция на еноксапарин натрий е малко вероятна. Inhixa може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Няма клинични данни за еноксапарин натрий по отношение на фертилитета. Проучванията при животни не показват ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Еноксапарин натрий не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Еноксапарин натрий е оценен при повече от 15 000 пациенти, които са приемали еноксапарин натрий в клинични изпитвания. В това число са включени 1776 за профилактика на ДВТ, след ортопедична или коремна операция при пациенти с риск от тромбоемболични усложнения; 1169 за профилактика на ДВТ при консервативно лекувани пациенти с остри заболявания и силно затруднена подвижност; 559 при лечение на дълбока венозна тромбоза със или без белодробна емболия; 1578 при лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец и 10 176 при лечение на остър STEMI.

Схемата на прилагане на еноксапарин натрий по време на тези клинични изпитвания варира в зависимост от показанията. Дозата на еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) подкожно веднъж дневно за профилактика на ДВТ след хирургична операция или при консервативно лекувани пациенти с остри заболявания и силно затруднено движение. При лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) със или без белодробна емболия (БЕ) пациентите, приемащи еноксапарин натрий, са получавали дози от 100 IU/kg (1 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа или 150 IU/kg (1,5 mg/kg) подкожно веднъж дневно. В клиничните изпитвания за лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец са прилагани дози 100 IU/kg (1 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа, а в клиничното изпитване за лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента схемата на прилагане на еноксапарин натрий е 3000 IU (30 mg) интравенозен болус, последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа.

Кръвоизливи, тромбоцитопения и тромбоцитоза са най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните изпитвания (вж. точки 4.4 и „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу).

Профилът на безопасност на еноксапарин за продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак е подобен на неговия профил на безопасност при лечение на ДВТ и БЕ.

Във връзка с лечението с еноксапарин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Други нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания и съобщавани по време на постмаркетинговия опит (*показва реакциите от постмаркетинговия опит), са подробно изброени по-долу.
Честотата е определена както следва: много чести (≥ 1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до 1/1000); много редки (<1/10 000) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системо-органен клас, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

*Нарушения на кръвта и лимфната система*
Чести: кръвоизливи, хеморагична анемия*, тромбоцитопения, тромбоцитоза.

Редки: еозинофилия*
Редки: случаи на имуноалергична тромбоцитопения с тромбоза; при някои от тях тромбозата е усложнена с инфаркт на органи или исхемия на крайник (вж. точка 4.4).

*Нарушения на имунната система*
Чести: алергична реакция
Редки: анафилактични/анафилактоидни реакции, включително шок *

*Нарушения на нервната система*
Чести: главоболие*

*Съдови нарушения*
Редки: спинален хематом* (или невроаксиален хематом). Тези реакции са довели до различна степен на неврологично увреждане, включително продължителна или трайна парализа (вж. точка 4.4)

*Хепатобилиарни нарушения*
Много чести: повишение на чернодробните ензими (главно трансаминази > 3 три пъти горната граница на нормата)
Нечести: хепатоцелуларно чернодробно увреждане*,
Редки: холестатично чернодробно увреждане*

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*
Чести: уртикария, пруритус, еритема
Нечести: булозен дерматит
Редки: алопеция*
Редки: кожен васкулит*, кожна некроза*, обичайно възникващи на мястото на инжектиране (тези явления обикновено се предшестват от пурпура или инфилтрирани и болезнени еритематозни плаки).
Възли на мястото на инжектиране* (възпалителни възли, които не са кистозни образувания, изпълнени с еноксапарин). Те се разнасят след няколко дни и не трябва да са причина за прекратяване на лечението.
С неизвестна честота: Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*
Редки: остеопороза* след продължителна терапия (повече от 3 месеца)

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*
Чести: хематом на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, други реакции на мястото на инжектиране (напр. оток, кръвоизлив, свръхчувствителност, възпаление, уплътнение, болка или реакция)
Нечести: локално дразнене; кожна некроза на мястото на инжектиране

*Изследвания*
Редки: хиперкалиемия*(вж. точки 4.4 и 4.5).

Описание на избрани нежелани реакции

*Кръвоизливи*
Те включват масивни кръвоизливи, съобщени при 4,2 % от пациентите (хирургични пациенти). Някои от тези случаи са били летални. При хирургични пациенти хеморагичните усложнения се считат за сериозни, ако (1) кръвоизливът причинява значимо клинично събитие или (2) е придружен от намаляване на хемоглобина ≥ 2 g/dl или трансфузия на 2 или повече единици кръвни продукти. Ретроперитонеалните и вътречерепните кръвоизливи винаги се считат за сериозни.
Както и при другите антикоагуланти, кръвоизлив може да настъпи при наличие на съществуващи рискови фактори като: органични лезии със склонност към кървене, инвазивни

процедури или едновременна употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точки 4.4 и 4.5).

| Системо-органен клас | Профилактика при хирургични пациенти | Профилактика при консервативно лекувани пациенти | Лечение при пациенти с ДВТ със или без БЕ | Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | Лечение при пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец | Лечение при пациенти с остър миокарден инфаркт със ST елевация |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* | *Много чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Редки:* **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а] | *Много чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Нечести:* **Вътречерепен кръвоизлив Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести* [б]*:* **Кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Редки:* **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Нечести:* **Вътречерепен кръвоизлив Ретроперитонеален кръвоизлив** |

[а:] като хематом, екхимоза, различна от тази на инжекционното място, раневи хематом, хематурия, епистаксис и стомашно-чревен кръвоизлив.
[б]: честота въз основа на ретроспективно проучване на регистър, включващ 3526 пациенти (вж. точка 5.1)

*Тромбоцитопения и тромбоцитоза (вж. точка 4.4, Проследяване броя на тромбоцитите)*

| Системо-органен клас | Профилактика при хирургични пациенти | Профилактика при консервативно лекувани пациенти | Лечение при пациенти с ДВТ с или без БЕ | Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | Лечение на пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец | Лечение при пациенти с остър миокарден инфаркт с ST елевация |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* | *Много чести:* **Тромбоцитоза**[б]<br><br>*Чести:* **Тромбоцитопения** | *Нечести:* **Тромбоцитопения** | *Много чести:* **Тромбоцитоза**[б]<br><br>*Чести:* **Тромбоцитопения** | *С неизвестна честота:* **Тромбоцитопения** | *Нечести:* **Тромбоцитопения** | *Чести:* **Тромбоцитоза**[б] **Тромбоцитопения**<br>*Много редки:* **Имуноалергична тромбоцитопения** |

[б:] Повишени тромбоцити >400 G/L

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на еноксапарин натрий при деца не са установени (вж. точка 4.2).

Интравенозното приложение на бензилов алкохол се свързва със сериозни нежелани събития и смърт при новородени („Gasping Syndrome“) (вж. точка 4.3).
Бензиловият алкохол може също така да предизвика токсични реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст, поради повишен риск от кумулиране (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

Случайното предозиране с еноксапарин натрий след интравенозно, екстракорпорално или подкожно приложение може да доведе до хеморагични усложнения. След перорален прием дори на високи дози, няма вероятност еноксапарин натрий да бъде абсорбиран.

Лечение

Антикоагулантните ефекти до голяма степен могат да бъдат неутрализирани чрез бавно интравенозно инжектиране на протамин. Дозата на протамин зависи от дозата на инжектирания еноксапарин натрий, 1 mg протамин неутрализира антикоагулантния ефект на 100 IU (1 mg) еноксапарин натрий, ако еноксапарин натрий е бил приложен през предходните 8 часа. Инфузия от 0,5 mg протамин за всеки 100 IU (1 mg) еноксапарин натрий може да се приложи, ако еноксапарин натрий е бил приложен повече от 8 часа преди прилагането на протамин, или ако се прецени, че е необходимо да се направи втора доза протамин. 12 часа след инжектирането на еноксапарин натрий може да не се наложи прилагането на протамин. Дори и при високи дози протамин обаче анти-Ха активността на еноксапарин натрий никога не се неутрализира напълно (най-много около 60%) (вж. информацията за предписване на протаминовите соли).

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, хепаринова група. АТС код: B01A B05

Inhixa е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Фармакодинамични ефекти

Еноксапарин натрий е нискомолекулен хепарин (LMWH) със средно молекулно тегло около 4500 далтона, при който антитромбозните и антикоагулантни свойства на стандартния хепарин са разделени. Активното вещество е натриева сол.

В *in vitro* пречистена система, еноксапарин натрий притежава висока анти-Ха активност (приблизително 100 IU/mg) и ниска анти-IIа или антитромбинова активност (приблизително 28 IU/mg), със съотношение 3,6. Тези антикоагулантни свойства се медиират чрез анти-тромбин III (ATIII), което води до антитромбозна активност при хора.

Освен анти-Ха/IIа активност, допълнителни антитромбозни и противовъзпалителни свойства на еноксапарин са били установени при здрави хора и пациенти, както и при неклинични модели. Това включва ATIII-зависимо инхибиране на други коагулационни фактори, като фактор VIIa, индукция на освобождаването на ендогенен инхибитор на пътя на тъканния фактор (TFPI), както и намалено освобождаване на фактора на von Willebrand (VWF) от съдовия ендотел в кръвообращението. Известно е, че тези фактори допринасят за цялостния антитромбозен ефект на еноксапарин натрий.
Когато се използва за профилактика, еноксапарин натрий не повлиява съществено aPTT. Когато се използва за лечение, aPTT може да бъде удължено до 1,5-2,2 пъти контролното време при максимална активност.

Клинична ефикасност и безопасност

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест, свързана с хирургична интервенция*

*Разширена профилактика на ВТЕ след ортопедична операция*
В двойносляпо проучване с разширена профилактика при пациенти, подложени на протезиране на тазобедрената става, 179 пациенти без венозна тромбоемболична болест, първоначално лекувани по време на хоспитализацията с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) подкожно, са рандомизирани след изписването на схема с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) (n=90) веднъж дневно, подкожно, или с плацебо (n=89) за период от 3 седмици. Честотата на ДВТ по време на разширена профилактика е значително по-ниска за еноксапарин натрий, в сравнение с плацебо, като не са били съобщени случаи на БЕ. Не е наблюдавано масивно кървене.
Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | Еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно n (%) | Плацебо веднъж дневно подкожно n (%) |
|---|---|---|
| Всички пациенти на разширена профилактика | 90 (100) | 89 (100) |
| Общо ВТЕ (%) | 6 (6,6) | 18 (20,2) |
| • Общо ДВТ (%) | 6 (6,6)* | 18 (20,2) |
| • Проксимална ДВТ (%) | 5 (5,6)# | 7 (8,8) |

*p-стойност спрямо плацебо = 0,008
#p-стойност спрямо плацебо = 0,537

Във второ двойносляпо проучване 262 пациенти без ВТЕ болест, подложени на протезиране на тазобедрената става, първоначално лекувани, по време на хоспитализацията, с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) подкожно, са рандомизирани след изписването на схема с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) (n=131) веднъж дневно, подкожно, или с плацебо (n=131) за период от 3 седмици. Подобно на първото проучване, честотата на ВТЕ по време на разширена профилактика е значително по-ниска за еноксапарин натрий, в сравнение с плацебо, за ВТЕ общо (еноксапарин натрий 21 [16%] спрямо плацебо 45 [34,4%]; p=0,001) и проксимална ДВТ (еноксапарин натрий 8 [6,1%] спрямо плацебо 28 [21,4%]; p=<0,001). Не е открита разлика в случаите на масивно кървене между еноксапарин натрий и групата на плацебо.

*Разширена профилактика на ДВТ след онкологична хирургия*

Двойносляпо, многоцентрово изпитване сравнява четириседмична и едноседмична схема на профилактика с еноксапарин натрий по отношение на безопасност и ефикасност при 332 пациенти, подложени на елективна операция за рак в коремната кухина или таза. Пациентите са получавали еноксапарин натрий (4000 IU (40 mg) подкожно) дневно за 6 до 10 дни и след това са рандомизирани да получават еноксапарин натрий или плацебо за още 21 дни. Извършена е билатерална венография между 25 и 31-ия ден, или по-рано, ако са настъпили симптоми на венозна тромбоемболия. Пациентите са проследени в продължение на три месеца. Профилактиката с еноксапарин натрий за четири седмици след операция за рак на коремната кухина или таза значително намалява честотата на венографски потвърдена тромбоза, в сравнение с профилактика с еноксапарин натрий за една седмица. Честотата на венозна тромбоемболия в края на двойносляпата фаза е съответно 12,0 % (n=20) в плацебо групата и 4,8% (n=8) в групата на еноксапарин натрий; p=0,02. Тази разлика персистира на третия месец [13,8% спрямо 5,5% (n=23 спрямо 9), p=0,01]. Не са наблюдавани разлики в честотата на кървене или други усложнения по време на двойнослепия период или периода на проследяване.

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване и намалена подвижност*

В двойносляпо, многоцентрово, паралелногрупово проучване еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) или 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно е сравнен с плацебо при профилактика на ДВТ при консервативно лекувани пациенти с тежко ограничена подвижност по време на остро заболяване (определена като разстояние, изминато пеша <10 метра за ≤3 дни). Това проучване включва пациенти със сърдечна недостатъчност (Клас III или IV по NYHA), остра дихателна недостатъчност или усложнена хронична дихателна недостатъчност и остра инфекция, или остър ревматизъм, ако е свързан с поне един рисков фактор за ВТЕ (възраст ≥75 години, рак, предишна ВТЕ, затлъстяване, варикозни вени, хормонална терапия и хронична сърдечна или дихателна недостатъчност).
Общо 1102 пациенти са включени в проучването като 1073 пациенти са лекувани. Лечението е продължило 6 до 14 дни (медиана на продължителност 7 дни). Когато се прилага с доза 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно, еноксапарин натрий намалява значително честотата на ВТЕ в сравнение с плацебо. Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | Еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) веднъж дневно подкожно n (%) | Еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно n (%) | Плацебо n (%) |
|---|---|---|---|
| Всички консервативно лекувани пациенти по време на остро заболяване | 287 (100) | 291(100) | 288 (100) |
| Общо ВТЕ (%) | 43 (15,0) | 16 (5,5)* | 43 (14,9) |
| • Общо ДВТ (%) | 43 (15,0) | 16 (5,5) | 40 (13,9) |
| • Проксимална ДВТ (%) | 13 (4,5) | 5 (1,7) | 14 (4,9) |

ВТЕ = венозни тромбобемболични събития, които включват ДВТ, БЕ и смърт, за която се счита, че има тромбоемболичен произход.
* p-стойност спрямо плацебо = 0,0002

Приблизително 3 месеца след включването, честотата на ВТЕ остава значително по-ниска в групата на лечение с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg), спрямо групата на лечение с плацебо.
Общата честота на кървене и честотата на масивно кървене са съответно 8,6% и 1,1% в групата на плацебо, 11,7% и 0,3% в групата на еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) и 12,6% и 1,7% в групата на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg).

*Лечение на ДВТ със или без БЕ*

В многоцентрово, паралелногрупово проучване 900 пациенти с остра ДВТ на долния крайник със или без БЕ са рандомизирани на стационарно (болнично) лечение с (i) еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно s.c., (ii) еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа подкожно, или (iii) хепарин интравенозен болус (5000 IU), последвано от продължителна инфузия (прилагана за постигане на aPTT от 55 до 85 секунди). Общо 900 пациенти са рандомизирани в проучването и всички пациенти са били лекувани. Всички пациенти са получавали също и варфарин натрий (дозата е коригирана в съответствие с протромбиновото време за постигане на INR от 2,0 до 3,0), като приложението е започнало до 72 часа от началото на лечението с еноксапарин натрий или стандартното лечение с хепарин и е продължило 90 дни. Лечението с еноксапарин натрий или стандартното лечение с хепарин е приложено за най-малко 5 дни, докато се постигне прицелна стойност на INR за варфарин натрий. Двете схеми с еноксапарин натрий са еквивалентни на стандартното лечение с хепарин по отношение на намаляването на риска от рецидивираща венозна тромбоемболия (ДВТ и/или БЕ). Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | Еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно подкожно n (%) | Еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно подкожно n (%) | Хепарин коригирано въз основа на aPTT интравенозна терапия n (%) |
|---|---|---|---|
| Всички лекувани пациенти с ДВТ със или без БЕ | 298 (100) | 312 (100) | 290 (100) |
| Общо ВТЕ (%) | 13 (4,4)* | 9 (2,9)* | 12 (4,1) |
| • Само ДВТ (%) | 11 (3,7) | 7 (2,2) | 8 (2,8) |
| • Проксимална ДВТ (%) | 9 (3,0) | 6 (1,9) | 7 (2,4) |
| • БЕ (%) | 2 (0,7) | 2 (0,6) | 4 (1,4) |

ВТЕ = венозно тромбоемболично събитие (ДВТ и/или БЕ)

* 95% доверителни интервали за разликите в лечението за общите събития на ВТЕ са:
  - еноксапарин натрий веднъж дневно спрямо хепарин (-3,0 до 3,5)
  - еноксапарин натрий на 12 часа спрямо хепарин (-4,2 до 1,7).

Честотата на масивно кървене е съответно 1,7% в групата на еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно, 1,3% в групата на еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно и 2,1% в групата на хепарин.

*Продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак*

При клинични изпитвания с ограничен брой пациенти съобщаваните честоти на поява на рецидивиращ ВТЕ при пациенти, лекувани с еноксапарин, прилаган веднъж или два пъти дневно в продължение на 3 до 6 месеца, изглеждат сравними с тези с варфарин.

Ефективността в реални условия е оценена в кохорта от 4451 пациенти със симптоматична ВТЕ и активен рак от мултинационалния регистър RIETE на пациенти с ВТЕ и други тромботични състояния. 3526 пациенти са получавали подкожно еноксапарин до 6 месеца и 925 пациенти са получавали тинзапарин или далтепарин подкожно. Сред 3526 пациенти, получаващи лечение с еноксапарин, 891 пациенти са лекувани с 1,5 mg/kg веднъж дневно като начална терапия и е прилаганопродължително лечение до 6 месеца (само веднъж дневно),

1854 пациенти са получавали първоначалнасхема 1,0 mg/kg два пъти дневно и продължително лечение до 6 месеца (два пъти дневно самостоятелно) и 687 пациенти са получавали 1,0 mg/kg два пъти дневно като първоначално лечение, последвано от 1,5 mg/kg веднъж дневно (два пъти дневно-веднъж дневно) като продължително лечение до 6 месеца. Средната продължителност и медианата на продължителността на лечението до промяна на схемата са съответно 17 дни и 8 дни. Няма значителна разлика по отношение на честотата на рецидив на ВТЕ между двете групи на лечение (вж. таблицата), като еноксапарин отговаря на предварително определения критерий за неинфериорност 1,5 (HR, коригиран със съответните ковариати 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Няма статистически значима разлика между двете групи на лечение по отношение на относителния риск от масивен (фатален или нефатален) кръвоизлив и смърт поради всякакви причини (вж. таблицата).

**Таблица. Резултати за ефикасност и безопасност в проучването RIETECAT**

| **Резултат** | **Еноксапарин n=3526** | **Други НМХ n=925** | **Коригирани коефициенти на риск за еноксапарин/други НМХ [95% доверителен интервал]** |
|---|---|---|---|
| Рецидиви на ВТЕ | 70 (2,0%) | 23 (2,5%) | 0,817, [0,499-1,336] |
| Масивен кръвоизлив | 111 (3,1%) | 18 (1,9%) | 1,522, [0,899-2,577] |
| Немасивен кръвоизлив | 87 (2,5%) | 24 (2,6%) | 0,881, [0,550-1,410] |
| Обща смърт | 666 (18,9%) | 157 (17,0%) | 0,974, [0,813-1,165] |

По-долу е предоставен преглед на резултатите по схема на лечение, използвана в проучването RIETECAT сред пациентите, завършили 6-месечно лечение:

**Таблица. Резултати за период от 6-месеца при пациенти, завършили 6-месечно лечение, по различни схеми**

| **Резултат N (%) (95% CI)** | **Енокса парин, всички схеми** | **Еноксапарин, всички схеми** | | | | | **НМХ разрешен за употреба в ЕС** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Енокса парин веднъж дневно** | **Енокса парин два пъти дневно** | **Енокса парин два пъти дневно към веднъж дневно** | **Енокса парин веднъж дневно към два пъти дневно** | **Енокса парин, повече от едно премин аване** | |
| | N=1432 | N=444 | N=529 | N=406 | N=14 | N=39 | N=428 |
| Рецидиви на ВТЕ | 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%) |
| Масивен кръвоизлив (фатален или нефатален) | 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%) |
| Немасивни кръвоизлив и с клинично значение | 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%) |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Смърт поради всякакви причини | 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%) |
| Фатална БЕ или смърт, свързана с фатален кръвоизлив | 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%) |
| *Всички данни с 95% CI | | | | | | | |

*Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST сегмента*

В голямо многоцентрово проучване 3171 пациенти, включени в острата фаза на нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец са рандомизирани да получават в комбинация с ацетилсалицилова киселина (100 до 325 mg веднъж дневно) еноксапарин натрий подкожно 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа или нефракциониран хепарин интравенозно, коригиран въз основа на aPTT. Пациентите са лекувани в болница за минимум 2 дни и максимум 8 дни, до постигане на клинично стабилизиране, реваскуларизационни процедури или изписване от болница. Пациентите са проследявани в продължение на 30 дни. В сравнение с хепарин, еноксапарин натрий значително намалява комбинираната честота на стенокардия, миокарден инфаркт и смърт, с намаление от 19,8 на 16,6% (16,2% намаление на относителния риск) на 14-ия ден. Това намаляване на комбинираната честота се поддържа след 30 дни (от 23,3 на 19,8%; намаление на относителния риск с 15%).
Няма значими разлики в честотата на масивни кръвоизливи, въпреки по-голямата честота на кръвоизлив на мястото на подкожно инжектиране.

*Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента*

В голямо многоцентрово проучване 20 479 пациенти със STEMI, подходящи за фибринолитична терапия, са рандомизирани да получават еноксапарин натрий като единичен интравенозен болус 3000 IU (30 mg) плюс подкожна инжекция 100 IU/kg (1 mg/kg), последвана от подкожна инжекция на 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа или нефракциониран хепарин интравенозно, коригиран въз основа на aPTT, в продължение на 48 часа. Всички пациенти са лекувани също и с ацетилсалицилова киселина за минимум 30 дни. Стратегията за дозиране на еноксапарин натрий е коригирана при няколко пациенти с тежко бъбречно увреждане и при хора в старческа възраст най-малко 75 години. Подкожните инжекции на еноксапарин натрий са прилагани до изписване от болница или за максимален период от осем дни (което настъпи първо).
4716 пациенти са били подложени на перкутанна коронарна интервенция (PCI) като са получавали антитромбозна терапия със заслепен изпитван лекарствен продукт. Ето защо при пациентите на еноксапарин натрий PCI трябва да се извърши на фона на прилагане на еноксапарин натрий (без смяна) по схемата, установена в предишните проучвания, т.е. без прилагане на допълнителна доза, ако последното подкожно приложение е извършено по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, и с интравенозен болус 30 IU/ kg (0,3 mg/kg) еноксапарин натрий, ако последното подкожно приложение е извършено повече от 8 часа преди раздуването на балона.
Еноксапарин натрий, в сравнение с нефракциониран хепарин, значително намалява честотата на първичната крайна точка, която е съставна от смърт по всякаква причина, или миокарден реинфаркт в първите 30 дни след рандомизацията [9,9 % в групата на еноксапарин натрий, спрямо 12,0 % в групата на нефракциониран хепарин], с намаление на относителния риск със 17% ($p<0,001$).
Ползите от лечението с еноксапарин натрий, видими за редица резултати за ефикасност, настъпват на 48-ия час, когато е налице намаление с 35% на относителния риск от миокарден реинфаркт, в сравнение с лечението с нефракциониран хепарин ($p<0,001$).
Благоприятният ефект на еноксапарин натрий по отношение на първичната крайна точка се наблюдава във всички основни подгрупи, включително възраст, пол, локализация на

инфаркта, анамнеза за диабет, анамнеза за предишен миокарден инфаркт, вид на приложения фибринолитик и време до лечение с изпитвания лекарствен продукт.
Наблюдава се значима полза от лечението с еноксапарин натрий, в сравнение с нефракциониран хепарин, при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция в рамките на 30 дни след рандомизацията (намаление на относителния риск с 23%), или които са лекувани консервативно (намаление на относителния риск с 15%, p=0,27 за взаимодействие).
Честотата на 30-дневната съставна крайна точка от смърт, миокарден реинфаркт или вътречерепен кръвоизлив (мярка за нетната клинична полза) е значимо по-ниска (p<0,0001) в групата на еноксапарин натрий (10,1%), в сравнение с групата на хепарин (12,2%), което представлява намаление на относителния риск със 17% в полза на лечението с еноксапарин натрий.
Честотата на масивно кървене на 30-ия ден е значително по-висока (p<0,0001) в групата на еноксапарин натрий (2,1%) спрямо групата на хепарин (1,4%). Наблюдавана е по-висока честота на стомашно-чревен кръвоизлив в групата на еноксапарин натрий (0,5%), в сравнение с групата на хепарин (0,1%), докато честотата на вътречерепен кръвоизлив е сходна в двете групи (0,8% с еноксапарин натрий спрямо 0,7% с хепарин).
Благоприятният ефект на еноксапарин натрий върху първичната крайна точка, наблюдаван по време на първите 30 дни се запазва за 12-месечния период на наблюдение.

*Чернодробно увреждане*

На базата на литературни данни, употребата на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) при пациенти с цироза (Child-Pugh клас B-C) изглежда е безопасна и ефективна за предотвратяване на тромбоза на порталната вена. Трябва да се отбележи, че литературните проучвания може да имат ограничения. Необходимо е повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане, тъй като тези пациенти имат повишен потенциал за кървене (вж. точка 4.4) и не са провеждани официални проучвания за установяване на дозата при пациенти с цироза (Child-Pugh клас A, B или C).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Общи характеристики

Фармакокинетичните показатели на еноксапарин натрий са изследвани предимно по отношение на времевата крива на плазмената анти-Xa активност, а също и на анти-IIa активността, при препоръчителните дозови интервали след еднократно и многократно подкожно приложение и след еднократно интравенозно приложение. Количественото определяне на анти-Xa и анти-IIa фармакокинетичното действие е извършено по валидирани амидолитични методи.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на еноксапарин натрий след подкожно инжектиране е приблизително 100% въз основа на анти-Xa активността.

Могат да се използват различни дози, състави и схеми на прилагане.
Средната максимална плазмена анти-Xa активност се наблюдава 3 до 5 часа след подкожно инжектиране и достига приблизително 0,2, 0,4, 1,0 и 1,3 анти-Xa IU/ml след еднократно подкожно приложение на дози съответно 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg и 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg и 1,5 mg/kg).

Интравенозен болус 3000 IU (30 mg), последвано непосредствено от 100 IU/kg (1 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа осигурява начално максимално ниво на анти-Xa активност 1,16 IU/ml (n=16) и средна експозиция, съответстваща на 88% от нивата в стационарно състояние. Стационарно състояние се достига на втория ден от лечението.

След многократно подкожно приложение по схеми 4000 IU (40 mg) веднъж дневно и 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно при здрави доброволци, стационарно състояние се достига на 2-ия ден, със средно съотношение на експозицията около 15% по-високо от това след единична доза. След многократно подкожно приложение по схема 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно, стационарно състояние се достига от 3-ия до 4-ия ден, със средна експозиция около 65% по-висока от тази след единична доза и средни максимални и най-ниски нива на анти-Ха активност съответно 1,2 и 0,52 IU/ml.

Инжекционен обем и доза с концентрация в диапазона 100-200 mg/ml не повлияват фармакокинетичните параметри при здрави доброволци.
Фармакокинетиката на еноксапарин натрий изглежда линейна в рамките на препоръчителния дозов диапазон. Интра- и интериндивидуалната вариабилност при пациентите е ниска. Не се наблюдава кумулиране след многократно подкожно приложение.

Плазмената анти-IIa активност след подкожно приложение е около десет пъти по-ниска от анти-Ха активността. Средна максимална анти-IIa активност се наблюдава приблизително 3 до 4 часа след подкожно инжектиране и достига 0,13 IU/ml и 0,19 IU/ml след многократно прилагане съответно на 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно и 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно.

Разпределение

Обемът на разпределение на анти-Ха активността на еноксапарин натрий е около 4,3 литра и е близък до обема на кръвта.

Биотрансформация

Еноксапарин натрий се метаболизира предимно в черния дроб посредством десулфатиране и/или деполимеризация до по-нискомолекулни частици със силно намален биологичен потенциал.

Елиминиране

Еноксапарин натрий е препарат с нисък клирънс със среден анти-Ха плазмен клирънс от 0,74 l/h след интравенозна инфузия на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) за 6 часа.
Елиминирането изглежда протича в една фаза, с полуживот около 5 часа след единична подкожна доза до около 7 часа след многократно прилагане.
Бъбречният клирънс на активните фрагменти представлява около 10% от приложената доза и общата бъбречна екскреция на активните и неактивните фрагменти е 40% от дозата.

Специални популации

*Старческа възраст*
Въз основа на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ, кинетичният профил на еноксапарин натрий не се различава при лица в старческа възраст, в сравнение с по-млади индивиди в случаите, когато бъбречната функция е нормална. Тъй като обаче, се знае че бъбречната функция намалява с възрастта, пациентите в старческа възраст могат да имат намалено елиминиране на еноксапарин натрий (вж. точки 4.2 и 4.4).

*Чернодробно увреждане*
В едно проучване, проведено при пациенти с напреднала цироза, лекувани с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно, намаляването на максималната анти-Ха активност е свързано с увеличаване на тежестта на чернодробното увреждане (оценено чрез категориите по Child-Pugh). Това намаление се дължи главно на намаляване на нивото на ATIII като вторична проява на намалена синтеза на ATIII при пациенти с чернодробно увреждане.

*Бъбречно увреждане*
Наблюдава се линейна връзка между анти-Ха плазмения клирънс и креатининовия клирънс в стационарно състояние, което показва намален клирънс на еноксапарин натрий при пациенти с

намалена бъбречна функция. Експозицията, свързана с анти-Ха активността, представена чрез AUC в стационарно състояние, е незначително повишена при леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) и умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) бъбречно увреждане след многократно подкожно приложение на дози от 4000 IU (40 mg) веднъж дневно. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min), AUC в стационарно състояние е значително повишена, средно с 65% след многократно подкожно прилагане на дози от 4000 IU (40 mg) веднъж дневно (вж. точки 4.2. и 4.4).

*Хемодиализа*
Фармакокинетиката на еноксапарин натрий изглежда сходна с тази при контролната популация след единична интравенозна доза от 25 IU, 50 IU или 100 IU/kg (0,25, 0,50 или 1,0 mg/kg), но AUC е два пъти по-голяма от тази при контролната популация.

*Тегло*
След многократно подкожно приложение на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно, средната AUC за анти-Ха активността е незначително по-голяма в стационарно състояние при здрави доброволци със затлъстяване (BMI 30-48 kg/m$^2$), в сравнение с контролна група индивиди без затлъстяване, докато нивото на максималната плазмена анти-Ха активност не се повишава. При затлъстели индивиди при подкожно приложение е налице по-нисък клирънс, коригиран според теглото.

Установено е, че когато се прилага некоригирана според теглото доза, след единична подкожна доза от 4000 IU (40 mg), експозицията, свързана с анти-Ха активността, е с 52% по-висока при жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и с 27% по-висока при мъже с ниско телесно тегло (<57 kg) в сравнение с контролна група индивиди с нормално телесно тегло (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между еноксапарин натрий и тромболитици, когато се прилагат едновременно.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Освен антикоагулантните ефекти на еноксапарин натрий, няма данни за нежелани реакции при 15 mg/kg/ден в хода на 13-седмични проучвания за токсичност при подкожно приложение при плъхове и кучета и при 10 mg/kg/ден при 26-седмични проучвания за токсичност при подкожно и интравенозно приложение при плъхове и маймуни.

Еноксапарин натрий не е показал мутагенност при *in vitro* тестове, включително теста на Ames, тест за мутации в миши лимфомни клетки и няма кластогенно действие въз основа на *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити, както и при *in vivo* тест за хромозомни аберации в костен мозък на плъхове.

Проучвания, проведени при бременни плъхове и зайци с еноксапарин натрий със подкожни дози до 30 mg/kg/ден два пъти дневно не показват данни за тератогенни ефекти или фетотоксичност. Доказано е, че еноксапарин натрий не повлиява фертилитета или репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при подкожни дози до 20 mg/kg/ден.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Бензилов алкохол
Вода за инжекции

## 6.2 Несъвместимости

SC инжекция

Да не се смесва с други лекарствени продукти.

Интравенозна (болус) инжекция (само при остър миокарден инфаркт с ST-елевация)

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

## 6.3 Срок на годност

3 години

След първоначално отваряне

Химичната и физичната стабилност в периода на използване са установени за 28 дни при $25^0$C.
От микробиологична гледна точка, след отваряне лекарственият продукт може да бъде съхраняван най-много 28 дни при температура под $25^0$ C. Други периоди и условия на съхранение са отговорност на потребителя.

След разреждане с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% инжекционен разтвор на глюкоза.

Химичната и физичната стабилност в периода на използване са установени за 8 часа при $25^0$C.
От микробиологична гледна точка, освен ако методът на разреждане изключва риск от микробно замърсяване, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. Ако не бъде използван незабавно, периодът на използване и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да не се замразява.
За условия на съхранение след първоначално отваряне и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

3 ml разтвор в прозрачен флакон от безцветно стъкло тип I, затворен с гумена запушалка, и бяла капачка от алуминий-пластмаса в картонена кутия.

Опаковки от 1 флакон, съдържащ 3 ml.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Еноксапарин натрий може да се прилага безопасно с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции (вж. точка 4.2).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Techdow Pharma Netherlands B.V.

Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам
Нидерландия

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1132/071

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15/09/2016
Дата на последно подновяване: 26/08/2021

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml инжекционен разтвор в многодозов контейнер

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа еноксапарин натрий (enoxaparin sodium) 50 000 IU анти-Xa активност (еквивалентни на 500 mg) в 5,0 ml вода за инжекции.

Всеки ml съдържа 10 000 IU (100 mg) еноксапарин натрий.

Еноксапарин натрий е биологично вещество получено чрез алкална деполимеризация на хепарин бензилов естер, получен от свинска чревна лигавица.

Помощно(и) вещества с известно действие

Бензилов алкохол (75 mg в 5,0 ml)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор
Бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Inhixa е показан при възрастни за:

- Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск, по-специално такива, които са подложени на ортопедична операция или обща хирургия, включително онкологична операция.
- Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване (например остра сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, тежки инфекции, ревматични заболявания) и намалена подвижност, с повишен риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ).
- Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ), с изключение на БЕ, която изисква тромболитична терапия или хирургично лечение.
- Продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак.
- Предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.
- Остър коронарен синдром:
    - Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента, в комбинация с ацетилсалицилова киселина перорално (NSTEMI).
    - Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI), включително пациенти, които трябва да бъдат лекувани медикаментозно или с последваща перкутанна коронарна интервенция (PCI).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск*

Индивидуалният тромбоемболичен риск при пациентите може да се изчисли с помощта на валидиран модел за стратификация на риска.

- При пациенти с умерен риск от тромбоемболия, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 2000 IU (20 mg) веднъж дневно, приложени чрез подкожна инжекция. При операции с умерен риск, предоперативното започване на приложението (2 часа преди хирургичната интервенция) на 2000 IU (20 mg) еноксапарин натрий е с доказана ефикасност и безопасност.
  При пациенти с умерен риск, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи за минимален период от 7-10 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвижване). Профилактиката трябва да продължи, докато пациентът вече не е със значително намалена подвижност.
- При пациенти с висок риск от тромбоемболия, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно, приложени чрез подкожна инжекция, като за предпочитане се започне 12 часа преди операцията. Ако има нужда от започване на предоперативната профилактика с еноксапарин натрий по-рано от 12 часа (напр. високорискови пациенти в очакване на отложена ортопедична операция), последната инжекция трябва да се приложи не по-късно от 12 часа преди операцията и да се възобнови 12 часа след операцията.
  - При пациенти, подложени на голяма ортопедична операция, се препоръчва удължаване на антитромбозната профилактика до 5 седмици.
  - При пациенти с висок риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ), подложени на коремна или тазова операция поради карцином, се препоръчва удължаване на антитромбозната профилактика до 4 седмици.

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти*

Препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно чрез подкожна инжекция. Лечението с еноксапарин натрий се назначава за минимум 6 до 14 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвижване) на пациента. Не е установена полза от лечение за повече от 14 дни.

*Лечение на ДВТ със или без БЕ*

Еноксапарин натрий трябва да се приложи подкожно като инжекция от 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно или инжекция от 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно.
Схемата трябва да бъде избрана от лекаря на базата на индивидуална оценка, включително оценка на риска от тромбоемболия и риска от кървене. Схемата от 150 IU/kg (1,5 mg/kg), приложени веднъж дневно, трябва да се използва при пациенти без усложнения, с нисък риск от рецидив на ВТЕ. Схемата от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложени два пъти дневно, трябва да се използва при всички други пациенти, като тези със затлъстяване, със симптоматична БЕ, карцином, рецидивираща ВТЕ или проксимална венозна тромбоза (на *илиачната вена*).

Лечението с еноксапарин натрий обикновено се назначава за период средно 10 дни. Когато е подходящо, трябва да се започне перорална антикоагулантна терапия (вж. „Преминаване от еноксапарин натрий на перорални антикоагуланти“ в края на точка 4.2).

При продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак лекарите трябва внимателно да преценят индивидуалните рискове от тромбоемболия и кървене при пациента. Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg), прилагана два пъти дневно чрез подкожни инжекции в продължение на 5 до 10 дни, последвано от 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно подкожно инжектиране в продължение на до 6 месеца. Ползата от продължителната антикоагулантна терапия трябва да бъде оценена повторно след 6 месеца лечение.

*Предотвратяване на образуването на тромби по време на хемодиализа*
Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg) еноксапарин натрий.
При пациенти с висок риск от кървене, дозата трябва да се намали до 50 IU/kg (0,5 mg/kg) за двоен съдов достъп или 75 IU/kg (0,75 mg/kg) за единичен съдов достъп.

По време на хемодиализа еноксапарин натрий трябва да се инжектира в артериалната кръвна линия в началото на диализната сесия. Ефектът на тази доза обикновено е достатъчен за сесия от 4 часа; ако обаче се открият фибринови пръстени, например след по-дълга от нормалното сесия, може да се приложи допълнителна доза от 50 IU до 100 IU/kg (0,5 до 1 mg/kg).

Липсват данни при пациенти, които използват еноксапарин натрий за профилактика или лечение и по време на хемодиализни сесии.

*Остър коронарен синдром: лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента*

- Препоръчителната доза еноксапарин натрий за лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI е 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа чрез подкожта инжекция, приложена в комбинация с антитромбоцитна терапия. Лечението трябва да се приложи за най-малко 2 дни и да продължи до постигане на клинично стабилизиране. Обичайната продължителност на лечение е от 2 до 8 дни.
  Ацетилсалицилова киселина се препоръчва при всички пациенти без противопоказания, при начална перорална натоварваща доза от 150–300 mg (при нелекувани с ацетилсалицилова киселина пациенти) и поддържаща доза от 75–325 mg/ден дългосрочно, независимо от стратегията на лечение.

- За лечение на остър STEMI препоръчителната доза еноксапарин натрий е единична интравенозна болус инжекция от 3000 IU (30 mg) плюс доза от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена подкожно, последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена подкожно на всеки 12 часа (максимално 10 000 IU (100 mg) за всяка от първите две подкожни дози). Едновременно трябва да се приложи подходяща антитромбоцитна терапия, например ацетилсалицилова киселина перорално (75 mg до 325 mg веднъж дневно), освен ако няма противопоказания. Препоръчителната продължителност на лечение е 8 дни, или до изписване от болницата, което се случи първо. Когато се прилага в комбинация с тромболитично средство (фибрин-специфично или не фибрин-специфично), еноксапарин натрий трябва да се приложи от 15 минути преди до 30 минути след началото на фибринолитичната терапия.
  - За дозировка при пациенти на възраст над ≥ 75 години вижте точка „Старческа възраст“.
  - При пациенти, лекувани с PCI, ако последната подкожна доза еноксапарин натрий е приложена по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, не е необходима допълнителна доза. Ако последното подкожно приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона, трябва да се приложи интравенозен болус еноксапарин натрий 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Специални популации

*Педиатрична популация*
Безопасността и ефикасността на еноксапарин натрий при педиатрични популации не е установена.
Няма налични данни.

*Старческа възраст*
За всички показания, с изключение на STEMI, не е необходимо намаляване на дозата при пациенти в старческа възраст, освен ако бъбречната функция не е нарушена (вж. по-долу параграф „Бъбречно увреждане“ и точка 4.4).
За лечение на остър STEMI при пациенти в старческа възраст ≥75 години не трябва да се прилага начална интравенозна болус доза. Трябва да се започне със 75 IU/kg (0,75 mg/kg)

подкожно на всеки 12 часа (максимална доза 7500 IU (75 mg) само за всяка от първите две подкожни дози, последвано от 75 IU/kg (0,75 mg/kg) подкожно за останалите дози). За дозировката при пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция вижте по-долу „Бъбречно увреждане“ и точка 4.4.

*Чернодробно увреждане*
Има ограничени данни при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 5.1 и 5.2) и е необходимо повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 4.4).

*Бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2)*
*Тежко бъбречно увреждане*
Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <15 ml/min) поради липса на данни при тази популация извън показанието предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.

Таблица за дозиран при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс [15-30] ml/min):

| Показание | Схема на прилагане |
|---|---|
| Профилактика на венозна тромбоемболична болест | 2000 IU (20 mg) подкожно веднъж дневно |
| Лечение на ДВТ и БЕ | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно веднъж дневно |
| Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно веднъж дневно |
| Лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно веднъж дневно |
| Лечение на остър STEMI (пациенти на възраст под 75 години) | 1 x 3000 IU (30 mg) интравенозен болус плюс 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно и след това 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно на всеки 24 часа |
| Лечение на остър STEMI (пациенти на възраст над 75 години) | Без начална интравенозна болус доза, 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно и след това 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно на всеки 24 часа |

Препоръчаните корекции на дозата не се отнасят за показанието при хемодиализа.

*Умерено и леко бъбречно увреждане*
Въпреки че не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане, препоръчва се да се извършва внимателно клинично проследяване.

Inhixa многодозов флакон съдържа бензилов алкохол и не трябва да се използва при новородени и преждевременно родени (вж. точка 4.3).

Начин на приложение

Inhixa не е препарат, предназначен за интрамускулно приложение и не трябва да се прилага по този начин.

При профилактика на венозна тромбоемболична болест след хирургична интервенция, лечение на ДВТ и БЕ, продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак, лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI, еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез

лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI, еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

- При остър STEMI, лечението трябва да се започне с единична интравенозна болус инжекция, незабавно последвана от подкожна инжекция.
- За предотвратяване образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа, се прилага през артериалната линия на диализния кръг.

Препоръчва се използване на туберкулинова спринцовка или еквивалентна на нея, когато се използват многодозови флакони, за да се осигури точно изтегляне на подходящия обем от лекарствения продукт.

*Техника на подкожно инжектиране*

За предпочитане е инжектирането да се извършва при легнало положение на пациента. Еноксапарин натрий се прилага чрез дълбоко подкожно инжектиране.

При използване на предварително напълнените спринцовки не трябва да изгонвате въздушното мехурче от спринцовката преди инжектиране, за да избегнете загуба на част от лекарствения продукт. Когато количеството от лекарствения продукт, което трябва да се инжектира, трябва да се коригира въз основа на телесното тегло на пациента, трябва да използвате градуираните предварително напълнени спринцовки за да достигнете необходимия обем чрез изхвърляне на излишъка преди инжектиране. В някои случаи не е възможно да се постигне точната доза поради деленията на спринцовката и в такъв случай обемът се закръгля до най-близкото деление.

Приложението трябва да се извършва при редуване на лявата и дясната антеролатерална или постеролатерална част на коремната стена.

Иглата трябва да се въвежда в цялата си дължина вертикално в кожна гънка, внимателно прихванатата между палеца и показалеца. Кожната гънка не трябва да се освобождава до завършване на инжектирането. След приложение не трябва да разтривате мястото на инжектиране.

Забележка за предварително напълнените спринцовки с автоматична обезопасяваща система: Обезопасяващата система се задейства в края на инжектирането.

*Интравенозна (болус) инжекция (само за показанието остър STEMI)*

При остър STEMI лечението трябва да започне с единична интравенозна болус инжекция, незабавно последвана от подкожна инжекция.
За интравенозна инжекция може да се използва многодозов флакон или предварително напълнена спринцовка.
Еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез интравенозна система. Не трябва да се смесва или прилага едновременно с други лекарствени продукти. За да се избегне възможно смесване на еноксапарин натрий с други лекарствени продукти, избраният интравенозен достъп трябва да се промива с достатъчно количество натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) разтвор за инфузия или 5% глюкоза във вода за инжекции преди и след интравенозен болус приложение на еноксапарин натрий за промиване на порта на лекарствения продукт. Еноксапарин натрий може да се прилага безопасно с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) разтвор за инфузия или 5% инжекционен разтвор на глюкоза във вода за инжекции.

*Начален болус 3000 IU (30 mg)*
За началния болус 3000 IU (30 mg) с използване на градуирана предварително напълнена спринцовка еноксапарин натрий  излишният обем трябва да се отстрани, за да останат само 3000 IU (30 mg) в спринцовката. Дозата от 3000 IU (30 mg) може да се инжектира директно в интравенозна система.

*Допълнителен болус за PCI, когато последното подкожно приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона.*
При пациенти, лекувани с перкутанна коронарна интервенция (PCI), трябва да се приложи допълнителен интравенозен болус 30 IU/kg (0,3 mg/kg), ако последното подкожно приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона.

За да се осигури точност на малкия обем, който трябва да се инжектира, препоръчително е лекарственият продукт да се разреди до 300 IU/ml (3 mg/ml).
За да се получи разтвор 300 IU/ml (3 mg/ml) с помощта на 6000 IU (60 mg) предварително напълнена спринцовка еноксапарин натрий, препоръчително е да се използва 50 ml инфузионен сак (т.е. да се използва или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% инжекционен разтвор на глюкоза във вода за инжекции), както следва:
30 ml от разтвора трябва да се изтеглят от инфузионния сак със спринцовка и да бъдат изхвърлени. Трябва да се инжектира цялото съдържание на 6000 IU (60 mg) еноксапарин натрий предварително напълнена спринцовка в 20-те ml, останали в сака. Съдържанието на сака трябва внимателно да се смеси. След това трябва да се изтегли необходимия обем разреден разтвор със спринцовка за приложение в интравенозна система.

След като разреждането приключи, обемът за инжектиране може да се изчисли по следната формула [обем разреден разтвор (ml) = тегло на пациента (kg) x 0,1] или с помощта на таблицата по-долу. Препоръчва се разреждането да се извърши непосредствено преди употреба.

Обем, който да се инжектира през интравенозна система след приключване на разреждането при количество на активното вещество 300 IU (3 mg)/ml.

| Тегло | Необходима доза 30 IU/kg (0,3 mg/kg) | | Обем, който да се инжектира след разреждане до крайно количество на активното вещество 300 IU (3 mg)/ml |
|---|---|---|---|
| [kg] | IU | [mg] | [ml] |
| 45 | 1350 | 13,5 | 4,5 |
| 50 | 1500 | 15 | 5 |
| 55 | 1650 | 16,5 | 5,5 |
| 60 | 1800 | 18 | 6 |
| 65 | 1950 | 19,5 | 6,5 |
| 70 | 2100 | 21 | 7 |
| 75 | 2250 | 22,5 | 7,5 |
| 80 | 2400 | 24 | 8 |
| 85 | 2550 | 25,5 | 8,5 |
| 90 | 2700 | 27 | 9 |
| 95 | 2850 | 28,5 | 9,5 |
| 100 | 3000 | 30 | 10 |
| 105 | 3150 | 31,5 | 10,5 |
| 110 | 3300 | 33 | 11 |
| 115 | 3450 | 34,5 | 11,5 |
| 120 | 3600 | 36 | 12 |
| 125 | 3750 | 37,5 | 12,5 |
| 130 | 3900 | 39 | 13 |
| 135 | 4050 | 40,5 | 13,5 |
| 140 | 4200 | 42 | 14 |
| 145 | 4350 | 43,5 | 14,5 |
| 150 | 4500 | 45 | 15 |

*Инжектиране в артериална линия*

За предотвратяване образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа се прилага през артериалната линия на диализния кръг.

*Преминаване от еноксапарин натрий на перорални антикоагуланти*

*Преминаване от еноксапарин натрий на витамин К антагонисти (VKA)*
Клиничното проследяване и лабораторните изследвания [протромбиново време, изразено като Международно нормализирано съотношение (INR)] трябва да бъдат засилени, за да се проследява ефекта от VKA.
Тъй като има интервал преди VKA да достигне своя максимален ефект, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи при постоянна доза толкова дълго, колкото е необходимо, за да се поддържа INR в рамките на желания терапевтичен диапазон за показанието при два последователни теста.
При пациенти, които в момента получават VKA, VKA трябва да се прекрати и първата доза еноксапарин натрий трябва да се приложи, когато INR падне под терапевтичния диапазон.

*Преминаване от еноксапарин натрий на директни перорални антикоагуланти (DOAC)*
При пациенти, които в момента получават еноксапарин натрий, еноксапарин натрий трябва да се прекрати и да се започне DOAC 0 до 2 часа преди времето за следващото планирано приложение на еноксапарин натрий, съгласно КХП на DOAC.
При пациенти, които в момента получават DOAC, първата доза еноксапарин натрий трябва да се приложи в момента, когато трябва да се приеме следващата доза DOAC.

*Приложение при спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция*

Ако лекарят реши да приложи антикоагулация в условията на епидурална или спинална анестезия/аналгезия или лумбална пункция, се препоръчва внимателно неврологично проследяване поради риска от невроаксиални хематоми (вж. точка 4.4).

- *При дози, използвани за профилактика*
  Трябва да се спазва интервал без пунктиране с продължителност най-малко 12 часа между последната инжекция еноксапарин натрий при профилактични дози и поставянето на игла или катетър.
  При продължителни техники трябва да се спазва подобно интервал, или да се изчака най-малко 12 часа преди свалянето на катетъра.
  При пациенти с креатининов клирънс [15-30] ml/min, трябва да се обмисли удвояване на времето за пункция/поставяне на катетъра или свалянето му до най-малко 24 часа.
  2-часовото предоперативно започване на еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) не е съвместимо с невроаксиална анестезия.
- *При дози, използвани за лечение*
  Трябва да се спазва интервал без пунктиране с продължителност най-малко 24 часа между последната инжекция еноксапарин натрий при терапевтични дози и поставянето на игла или катетър (вж. също точка 4.3).
  При продължителни техники трябва да се спазва подобно отлагане от 24 часа преди свалянето на катетъра.
  При пациенти с креатининов клирънс [15-30] ml/min, трябва да се обмисли удвояване на времето за пункция/поставяне на катетъра, или сваляне до най-малко 48 часа.
  Пациентите, които получават дози два пъти дневно (напр. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) два пъти дневно, или 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно) трябва да пропуснат втората доза еноксапарин натрий, за да се има достатъчен интервал преди поставяне или сваляне на катетъра.

В тези времеви точки има все още откриваеми нива на анти-Ха активност и тези интервали не са гаранция, че ще се избегне образуването на невроаксиален хематом.
Също така трябва да се има предвид да не се използва еноксапарин натрий най-малко 4 часа след спинална/епидурална пункция или след свалянето на катетъра. Отлагането трябва да се базира на оценка на съотношението полза/риск, като се вземе предвид както рискът от тромбоза, така и рискът от кървене в условията на процедурата и рисковите фактори при пациента.

## 4.3 Противопоказания

Еноксапарин натрий е противопоказан при пациенти със:

- Свръхчувствителност към еноксапарин натрий, хепарин или производните му, включително други нискомолекулни хепарини (LMWH), към бензилов алкохол или към някое друго от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Анамнеза за имуномедиирана, хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) през последните 100 дни или наличие на антитела в циркулацията (вж. също точка 4.4);
- Клинично значимо активно кървене и състояния, свързани с висок риск от кръвоизлив, включително скорошен хеморагичен инсулт, стомашно-чревна язва, наличие на злокачествено новообразуване с висок риск от кървене, скорошна мозъчна, спинална или офталмологична операция, доказани или предполагаеми варици на хранопровода, артериовенозни малформации, съдови аневризми или сериозни интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии;

- Спинална или епидурална анестезия или локорегионална анестезия, когато еноксапарин натрий е използван за лечение в последните 24 часа (вж. точка 4.4).

Поради съдържанието на бензилов алкохол (вж. точка 6.1), еноксапарин натрий лекарствена форма в многодозов флакон, не трябва да се прилага на новородени или на преждевременно родени (вж. точки 4.4 и 4.6).

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Нискомолекулните хепарини (НМХ) са биологични лекарствени продукти. За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи

Еноксапарин натрий не може да се използва взаимнозаменяемо (единица за единица) с други нискомолекулни хепарини (LMWH). Тези лекарствени продукти се различават по процес на производство, молекулно тегло, специфична анти-Ха и анти-IIа активност, единици, дозиране и клинична ефикасност и безопасност. Това води до разлики във фармакокинетиката и съответната биологична активност (напр. антитромбинова активност и тромбоцитни взаимодействия). Ето защо е необходимо специално внимание и спазване на указанията за употреба, специфични за всеки отделен лекарствен продукт.

Анамнеза за хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) (>100 дни)

Употребата на еноксапарин натрий при пациенти с анамнеза за имуномедиирана HIT през последните 100 дни или при наличие на антитела в циркулацията е противопоказана (вж. точка 4.3). Антителата в циркулацията може да персистират няколко години.
Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза (>100 дни) за хепарин-индуцирана тромбоцитопения без антитела в циркулацията Решението да се използва еноксапарин натрий в такъв случай трябва да се вземе само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след като са обсъдени алтернативни лечения, различни от хепарин (напр. данапароид натрий или лепирудин).

Проследяване броя на тромбоцитите

При пациенти с рак с брой тромбоцити под 80 G/l може да се помисли за антикоагулантно лечение само като се разгледа всеки случай поотделно и се препоръчва внимателно наблюдение.

Риск от антитяло-медиирана хепарин-индуцирана тромбоцитопения е налице и при нискомолекулните хепарини (LMWH). Ако възникне тромбоцитопения, тя обикновено се явява между 5-ия и 21-ия ден след началото на лечението с еноксапарин натрий.
Рискът от HIT е по-голям при постоперативни пациенти, най-вече след сърдечна операция, и при пациенти с рак.
Поради това се препоръчва да се изследва броят на тромбоцитите преди започването на терапията с еноксапарин натрий и след това редовно в хода на лечението.
Ако има клинични симптоми, насочващи към HIT (нов епизод на артериална и/или венозна тромбоемболия, болезнени кожни лезии на мястото на инжектиране, алергични или анафилактични реакции по време на лечението), броят на тромбоцитите трябва да се измери.
Пациентите трябва да са наясно, че може да се появят такива симптоми и ако това се случи, те трябва да информират своя лекар.
На практика, ако се наблюдава потвърдено значимо понижение на броя на тромбоцитите (30 до 50% от първоначалната стойност), лечението с еноксапарин натрий трябва незабавно да се прекрати и пациентите да преминат на друго алтернативно антикоагулантно лечение, различно от хепарин.

Кръвоизливи

Както и при другите антикоагуланти, може да възникне кървене на различни места. Ако настъпи кървене, трябва да се установи източникът на кръвоизлива и да се започне подходящо лечение.
Еноксапарин натрий, както и всякакъв друг вид антикоагулантна терапия трябва да се използва с повишено внимание при състояния с повишена вероятност от кървене, като например:

- нарушена хемостаза,
- анамнеза за пептична язва,
- скорошен исхемичен инсулт,
- тежка артериална хипертония,
- скорошна диабетна ретинопатия,
- неврохирургична или офталмологична операция,
- съпътстваща употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точка 4.5.).

Лабораторни изследвания

При дози, прилагани за профилактика на венозна тромбоемболия, еноксапарин натрий не повлиява значимо времето на кървене и общите кръвни коагулационни показатели, нито повлиява тромбоцитната агрегация или свързването на фибриногена с тромбоцитите.
При по-високи дози е възможно да се получи удължаване на aPTT (активирано парциално тромбопластиново време) и ACT (активирано време на съсирване). Удължаването на aPTT и ACT не е линейно свързано с увеличена антитромбозна активност на еноксапарин натрий и поради това тези показатели са неподходящи и ненадеждни за проследяване на активността на еноксапарин натрий.

Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция

Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция не трябва да се извършват в рамките на 24 часа от приложението на еноксапарин натрий в терапевтични дози (вж. също точка 4.3). Съобщени са случаи на невроаксиални хематоми при едновременна употреба на еноксапарин натрий и спинална/епидурална анестезия или спинална пункция, които са довели до продължителна или трайна парализа. Тези усложнения са редки при схеми на прилагане на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно или по-малко. Рискът от тези събития е по-висок при използването на постоянни епидурални катетри в следоперативния период, при едновременно приложение на други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), при травматично или многократно пунктиране на спиналното/епидуралното пространство или при пациенти с предишна операция на гръбначния стълб или деформация на гръбначния стълб.

За намаляване на потенциалния риск от кървене, свързано с епидурална или спинална анестезия/аналгезия и едновременно приложение на еноксапарин натрий, трябва да се вземе предвид фармакокинетичния профил на лекарствения продукт (вж. точка 5.2). Поставянето и отстраняването на епидурален катетър или лумбална пункция е най-добре да се извършва, когато антикоагулантният ефект на еноксапарин е нисък; все пак, точното време за достигане на достатъчно нисък антикоагулантен ефект при всеки пациент не е известно. При пациенти с креатининов клиренс [15-30 ml/min], са необходими допълнителни съображения, тъй като елиминирането на еноксапарин натрий е по-продължително (вж. точка 4.2).

Ако лекарят реши да приложи антикоагулантна терапия в случай на епидурална/спинална анестезия или лумбална пункция, трябва да се извършва често проследяване, с цел да се открият каквито и да било признаци и симптоми на неврологично увреждане, като болка в гърба, сензорни и моторни дефицити (изтръпване или слабост в долните крайници), дисфункция на червата или пикочния мехур. Пациентите трябва да бъдат инструктирани

незабавно да уведомят своя лекар, ако усетят който и да било от гореспоменатите признаци и симптоми. Ако се подозират признаци или симптоми на спинален хематом, трябва спешно да се започне диагностициране и лечение, включително декомпресия на гръбначния мозък, въпреки че такова лечение може да не предотврати неврологичните последици

Кожна некроза/кожен васкулит

Има съобщения за кожна некроза и кожен васкулит при употреба на LMWH, при които е необходимо незабавно прекъсване на лечението.

Процедури за перкутанна коронарна реваскуларизация

За намаляване до минимум на риска от кървене след съдова манипулация в хода на лечението на нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента (NSTEMI) и остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI), строго се придържайте към препоръчителните интервали между инжектирането на дозите еноксапарин натрий. Важно е да се постигне хемостаза в мястото на пункция след PCI. В случай че се използва устройство за затваряне на съдовия достъп, дезилето може да се отстрани незабавно. Ако се използва метод за мануална компресия, дезилето трябва да се отстрани 6 часа след последната интравенозна/подкожна инжекция еноксапарин натрий. Ако е необходимо лечението с еноксапарин натрий да се продължи, следващата доза трябва да се назначи не по-рано от 6 до 8 часа след отстраняването на дезилето. Мястото на пункция трябва да се наблюдава за признаци на кървене или образуване на хематоми.

Остър инфекциозен ендокардит

Употреба на хепарин обикновено не се препоръчва при пациенти с остър инфекциозен ендокардит поради риска от мозъчен кръвоизлив. Ако такава употреба се счита за абсолютно необходима, решението трябва да се вземе само след внимателна оценка на индивидуалното съотношение полза/риск.

Механични сърдечни клапни протези

Приложението на еноксапарин натрий не е достатъчно проучено за нуждите на тромбопрофилактиката при пациенти с механични протези на сърдечните клапи. Съобщава се за изолирани случаи на тромбоза на протезирана сърдечна клапа при пациенти с механични протези на сърдечните клапи, получаващи еноксапарин натрий за тромбопрофилактика. Смущаващи фактори, включващи подлежащо заболяване и недостатъчни клинични данни, ограничават възможността за оценка на тези случаи. Някои от тези случаи са бременни жени, при които тромбозата е довела до смърт на майката и плода.

*Бременни жени с механични протези на сърдечните клапи*
Приложението на еноксапарин натрий за тромбопрофилактика при бременни жени с механични протези на сърдечните клапи не е достатъчно проучено. При клинично проучване при бременни жени с механични сърдечни клапи, получаващи еноксапарин натрий (100 IU/kg два пъти дневно (1 mg/kg два пъти дневно)) с цел понижаване на риска от тромбоемболия, при 2 от 8 жени са се образували тромби, довели до блокиране на клапата, което е довело до смърт на майката и плода. Има отделни постмаркетингови съобщения за клапна тромбоза при бременни жени с механични сърдечни клапи по време на прилагането на еноксапарин натрий за тромбопрофилактика. При бременните жени със сърдечни клапи, протезирани с механична протеза, може да има повишен риск от тромбоемболия.

Старческа възраст

Не се наблюдава тенденция към увеличаване на кървенето при хора в старческа възраст в профилактичния дозов диапазон. Пациентите в старческа възраст (особено пациенти на 80 и повече години) може да са изложени на повишен риск от усложнения, свързани с кървене, в

терапевтичния дозов диапазон. Препоръчва се внимателно клинично проследяване и намаляване на дозата при пациенти на възраст над 75 години, лекувани за остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

- При пациенти с бъбречно увреждане е налице увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий, което повишава риска от кървене. При тези пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване като може да се обмисли и биологично проследяване чрез измерване на анти-Ха активността (вж. точки 4.2 и 5.2).
- Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <15 ml/min) поради липса на данни при пази популация, извън показанието предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-30 ml/min), тъй като експозицията на еноксапарин натрий е значително повишена, се препоръчва корекция на дозата в терапевтичния и профилактичния дозов диапазон (вж. точка 4.2).
Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при чернодробно увреждане поради повишен потенциал за кървене. Коригирането на дозата на базата на проследяване на нивата на анти-Ха активността не е надеждно при пациенти с чернодробна цироза и не се препоръчва (вж. точка 5.2)

Ниско телесно тегло

При жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и мъже с ниско телесно тегло (<57 kg), е наблюдавано увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий при профилактични дози (некоригирани според теглото), което може да доведе до по-висок риск от кървене. Поради това, при такива пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване (вж. точка 5.2).

Пациенти със затлъстяване

Пациентите със затлъстяване са с повишен риск от тромбоемболия. Безопасността и ефикасността на профилактичните дози при пациенти със затлъстяване (BMI >30 kg/m$^2$) не са напълно определени и няма консенсус относно коригирането на дозата. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на тромбоемболия.

Хиперкалиемия

Хепаринте могат да потиснат надбъбречната секреция на алдостерон, което води до хиперкалиемия (вж. точка 4.8), особено при пациенти със захарен диабет, хронична бъбречна недостатъчност, предшестваща метаболитна ацидоза, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че повишават калия (вж. точка 4.5). Плазмените нива на калий трябва да се следят редовно, особено при пациенти, изложени на риск.

Бензилов алкохол

Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.
Интравенозното приложение на бензилов алкохол се свързва със сериозни нежелани събития и смърт при новородени („Gasping Syndrome“) (вж. точка 4.3). Минималното количество бензилов алкохол, при което може да настъпи токсичност, не е известно. Бензиловият алкохол може също да причини токсични реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст, поради повишен риск от кумулиране.

Големи обеми от лекарствени продукти, които съдържат бензилов алкохол, трябва да се използват с повишено внимание и само ако е необходимо при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане или при бременни жени, поради риска от кумулиране на бензилов алкохол и неговата токсичност (метаболитна ацидоза).

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, в рамките на препоръчителния дозов диапазон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Остра генерализирана екзантематозна пустулоза

Във връзка с лечението с еноксапарин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) с неизвестна честота. Когато се предписва лекарството пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и трябва да бъдат наблюдавани внимателно за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи за тези реакции, прилагането на еноксапарин трябва да бъде спряно незабавно и трябва да се помисли за алтернативно лечение (при необходимост).

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо приложение не се препоръчва

*Лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точка 4.4)*

Препоръчително е, ако няма стриктни показания, лекарствените продукти, повлияващи хемостазата, да се прекратят преди започване на лечение с еноксапарин натрий. Ако комбинацията е показана, еноксапарин натрий трябва да се използва при внимателно клинично и лабораторно проследяване, ако е подходящо. Тук се включват лекарствени продукти като:

- салицилати за системно приложение, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и НСПВС, включително кеторолак,
- други тромболитици (напр. алтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа) и антикоагуланти (вж. точка 4.2).

Съпътстващо приложение с повишено внимание

Следните лекарствени продукти могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при повишено внимание:

- *Други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата, като например*:
  - инхибитори на тромбоцитната агрегация, включително ацетилсалицилова киселина, приложена с антиагрегантна доза (кардиопротекция), клопидогрел, тиклопидин и гликопротеин IIb/IIIa антагонисти, показани при остър коронарен синдром, поради риск от кървене,
  - декстран 40,
  - системни глюкокортикоиди.

- *Лекарствени продукти, повишаващи нивата на калий*

Лекарствени продукти, които повишават серумните нива на калий, могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при внимателно клинично и лабораторно наблюдение (вж. точки 4.4 и 4.8).

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

При хора няма данни, че еноксапарин натрий преминава плацентарната бариера по време на втория и третия триместър от бременността. Няма информация за първия триместър. Проучванията при животни не показват данни за фетотоксичност или тератогенност (вж. точка 5.3). Данните при животни показват, че преминаването на еноксапарин натрий през плацентата е минимално.
Еноксапарин натрий трябва да се прилага по време на бременност, само ако е клинично необходимо.
Бременните жени, които получават еноксапарин натрий, трябва да се проследяват внимателно за признаци на кървене или прекомерна антикоагулация и трябва да бъдат предупредени относно риска от кървене. Като цяло наличните данни показват, че няма доказателства за повишен риск от кръвоизлив, тромбоцитопения или остеопороза в сравнение с риска, наблюдаван при жени, които не са бременни, освен този, който се наблюдава при бременни жени с изкуствени сърдечни клапи (вж. точка 4.4).

Ако се планира епидурална анестезия, се препоръчва лечението с еноксапарин натрий да се преустанови преди това (вж. точка 4.4).

Тъй като бензиловият алкохол може да премине през плацентата се препоръчва да се използва лекарствена форма, която не съдържа бензилов алкохол.

Кърмене

Не е известно дали непроменения еноксапарин се екскретира в кърмата при хора. При плъхове в период на лактация, преминаването на еноксапарин или неговите метаболити в млякото е много ниско. Пероралната абсорбция на еноксапарин натрий е малко вероятна. Inhixa може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Няма клинични данни за еноксапарин натрий по отношение на фертилитета. Проучванията при животни не показват ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Еноксапарин натрий не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Еноксапарин натрий е оценен при повече от 15 000 пациенти, които са приемали еноксапарин натрий в клинични изпитвания. В това число са включени 1776 за профилактика на дълбока венозна тромбоза, след ортопедична или коремна операция при пациенти с риск от тромбоемболични усложнения; 1169 за профилактика на дълбока венозна тромбоза при консервативно лекувани пациенти с остри заболявания и силно затруднена подвижност; 559 при лечение на дълбока венозна тромбоза със или без белодробна емболия; 1578 при лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец и 10 176 при лечение на остър STEMI.

Схемата на прилагане на еноксапарин натрий по време на тези клинични изпитвания варира в зависимост от показанията. Дозата на еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) подкожно веднъж дневно за профилактика на дълбока венозна тромбоза след хирургична операция или при консервативно лекувани пациенти с остри заболявания и силно затруднено движение. При лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) със или без белодробна емболия (БЕ) пациентите, приемащи еноксапарин натрий, са получавали дози от 100 IU/kg (1 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа или 150 IU/kg (1,5 mg/kg) подкожно веднъж дневно. В клиничните

изпитвания за лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец са прилагани дози 100 IU/kg (1 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа, а в клиничното проучване за лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента схемата на прилагане на еноксапарин натрий е 3000 IU (30 mg) интравенозен болус, последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа.

Кръвоизливи, тромбоцитопения и тромбоцитоза са най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните проучвания (вж. точки 4.4 и „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу).

Профилът на безопасност на еноксапарин за продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак е подобен на неговия профил на безопасност при лечение на ДВТ и БЕ.

Във връзка с лечението с еноксапарин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Други нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания и съобщавани по време на постмаркетинговия опит (*показва реакциите от постмаркетинговия опит), са подробно изброени по-долу.
Честотата е определена както следва: много чести (≥ 1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до 1/1000); много редки (<1/10 000) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системо-органен клас, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

*Нарушения на кръвта и лимфната система*
Чести: кръвоизливи, хеморагична анемия*, тромбоцитопения, тромбоцитоза.
Редки: еозинофилия*
Редки: случаи на имуноалергична тромбоцитопения с тромбоза; при някои от тях тромбозата е усложнена с инфаркт на органи или исхемия на крайник (вж. точка 4.4).

*Нарушения на имунната система*
Чести: алергична реакция
Редки: анафилактични/анафилактоидни реакции, включително шок *

*Нарушения на нервната система*
Чести: главоболие*

*Съдови нарушения*
Редки: спинален хематом* (или невроаксиален хематом). Тези реакции са довели до различна степен на неврологично увреждане, включително продължителна или трайна парализа (вж. точка 4.4)

*Хепатобилиарни нарушения*
Много чести: повишение на чернодробните ензими (главно трансаминази > 3 три пъти горната граница на нормата)
Нечести: хепатоцелуларно чернодробно увреждане*,
Редки: холестатично чернодробно увреждане*

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*
Чести: уртикария, пруритус, еритема
Нечести: булозен дерматит
Редки: алопеция*

Редки: кожен васкулит*, кожна некроза*, обичайно възникващи на мястото на инжектиране (тези явления обикновено се предшестват от пурпура или инфилтрирани и болезнени еритематозни плаки).
Възли на мястото на инжектиране* (възпалителни възли, които не са кистозни образувания, изпълнени с еноксапарин). Те се разнасят след няколко дни и не трябва да са причина за прекратяване на лечението.
С неизвестна честота: Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*
Редки: остеопороза* след продължителна терапия (повече от 3 месеца)

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*
Чести: хематом на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, други реакции на мястото на инжектиране (напр. оток, кръвоизлив, свръхчувствителност, възпаление, уплътнение, болка или реакция)
Нечести: локално дразнене; кожна некроза на мястото на инжектиране

*Изследвания*
Редки: хиперкалиемия*(вж. точки 4.4 и 4.5).

Описание на избрани нежелани реакции

*Кръвоизливи*
Те включват масивни кръвоизливи, съобщени при 4,2 % от пациентите (хирургични пациенти). Някои от тези случаи са били летални. При хирургични пациенти хеморагичните усложнения се считат за сериозни, ако (1) кръвоизливът причинява значимо клинично събитие или (2) е придружен от намаляване на хемоглобина ≥ 2 g/dl или трансфузия на 2 или повече единици кръвни продукти. Ретроперитонеалните и вътречерепните кръвоизливи винаги се считат за сериозни.
Както и при другите антикоагуланти, кръвоизлив може да настъпи при наличие на съществуващи рискови фактори като: органични лезии със склонност към кървене, инвазивни процедури или едновременна употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точки 4.4 и 4.5).

| Системо-органен клас | Профилактика при хирургични пациенти | Профилактика при консервативно лекувани пациенти | Лечение при пациенти с ДВТ със или без БЕ | Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | Лечение при пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец | Лечение при пациенти с остър миокарден инфаркт със ST елевация |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* | *Много чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Редки:* **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а] | *Много чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Нечести:* **Вътречерепен кръвоизлив** **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести* [б]*:* **Кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Редки:* **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Нечести:* **Вътречерепен кръвоизлив** **Ретроперитонеален кръвоизлив** |

[а:] като хематом, екхимоза, различна от тази на инжекционното място, раневи хематом, хематурия, епистаксис и стомашно-чревен кръвоизлив.
[б]: честота въз основа на ретроспективно проучване на регистър, включващ 3526 пациенти (вж. точка 5.1)

*Тромбоцитопения и тромбоцитоза (вж. точка 4.4, Проследяване броя на тромбоцитите)*

| Системо-органен клас | Профилактика при хирургични пациенти | Профилактика при консервативно лекувани пациенти | Лечение при пациенти с ДВТ с или без БЕ | Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | Лечение на пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец | Лечение при пациенти с остър миокарден инфаркт с ST елевация |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* | *Много чести:* **Тромбоцитоза**[б]<br><br>*Чести:* **Тромбоцитопения** | *Нечести:* **Тромбоцитопения** | *Много чести:* **Тромбоцитоза**[б]<br><br>*Чести:* **Тромбоцитопения** | *С неизвестна честота:* **Тромбоцитопения** | *Нечести:* **Тромбоцитопения** | *Чести:* **Тромбоцитоза**[б] **Тромбоцитопения** *Много редки:* **Имуноалергична тромбоцитопения** |

[б:] Повишени тромбоцити >400 G/L

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на еноксапарин натрий при деца не са установени (вж. точка 4.2).
Интравенозното приложение на бензилов алкохол се свързва със сериозни нежелани събития и смърт при новородени („Gasping Syndrome“) (вж. точка 4.3).
Бензиловият алкохол може също така да предизвика токсични реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст, поради повишен риск от кумулиране (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

### 4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

Случайното предозиране с еноксапарин натрий след интравенозно, екстракорпорално или подкожно приложение може да доведе до хеморагични усложнения. След перорален прием дори на високи дози, няма вероятност еноксапарин натрий да бъде абсорбиран.

Лечение

Антикоагулантните ефекти до голяма степен могат да бъдат неутрализирани чрез бавно интравенозно инжектиране на протамин. Дозата на протамин зависи от дозата на инжектирания еноксапарин натрий, 1 mg протамин неутрализира антикоагулантния ефект на 100 IU (1 mg) еноксапарин натрий, ако еноксапарин натрий е бил приложен през предходните 8 часа. Инфузия от 0,5 mg протамин за всеки 100 IU (1 mg) еноксапарин натрий може да се приложи, ако еноксапарин натрий е бил приложен повече от 8 часа преди прилагането на протамин, или ако се прецени, че е необходимо да се направи втора доза протамин. 12 часа след инжектирането на еноксапарин натрий може да не се наложи прилагането на протамин. Дори и при високи дози протамин обаче анти-Xa активността на еноксапарин натрий никога не се неутрализира напълно (най-много около 60%) (вж. информацията за предписване на протаминовите соли).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, хепаринова група. АТС код: B01A B05

Inhixa е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Фармакодинамични ефекти

Еноксапарин натрий е нискомолекулен хепарин (LMWH) със средно молекулно тегло около 4500 далтона, при който антитромбозните и антикоагулантни свойства на стандартния хепарин са разделени. Активното вещество е натриева сол.

В *in vitro* пречистена система, еноксапарин натрий притежава висока анти-Xa активност (приблизително 100 IU/mg) и ниска анти-IIa или антитромбинова активност (приблизително

28 IU/mg), със съотношение 3,6. Тези антикоагулантни свойства се медиират чрез анти-тромбин III (ATIII), което води до антитромбозна активност при хора.

Освен анти-Xa/IIa активност, допълнителни антитромбозни и противовъзпалителни свойства на еноксапарин са били установени при здрави хора и пациенти, както и при неклинични модели. Това включва ATIII-зависимо инхибиране на други коагулационни фактори, като фактор VIIa, индукция на освобождаването на ендогенен инхибитор на пътя на тъканния фактор (TFPI), както и намалено освобождаване на фактора на von Willebrand (VWF) от съдовия ендотел в кръвообращението. Известно е, че тези фактори допринасят за цялостния антитромбозен ефект на еноксапарин натрий.
Когато се използва за профилактика, еноксапарин натрий не повлиява съществено aPTT. Когато се използва за лечение, aPTT може да бъде удължено до 1,5-2,2 пъти контролното време при максимална активност.

Клинична ефикасност и безопасност

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест, свързана с хирургична интервенция*

*Разширена профилактика на ВТЕ след ортопедична операция*
В двойносляпо проучване с разширена профилактика при пациенти, подложени на протезиране на тазобедрената става, 179 пациенти без венозна тромбоемболична болест, първоначално лекувани по време на хоспитализацията с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) подкожно, са рандомизирани след изписването на схема с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) (n=90) веднъж дневно, подкожно, или с плацебо (n=89) за период от 3 седмици. Честотата на ДВТ по време на разширена профилактика е значително по-ниска за еноксапарин натрий, в сравнение с плацебо, като не са били съобщени случаи на БЕ. Не е наблюдавано масивно кървене.
Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | Еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно n (%) | Плацебо веднъж дневно подкожно n (%) |
|---|---|---|
| Всички пациенти на разширена профилактика | 90 (100) | 89 (100) |
| Общо ВТЕ (%) | 6 (6,6) | 18 (20,2) |
| • Общо ДВТ (%) | 6 (6,6)* | 18 (20,2) |
| • Проксимална ДВТ (%) | 5 (5,6)# | 7 (8,8) |

*p-стойност спрямо плацебо = 0,008
#p-стойност спрямо плацебо = 0,537

Във второ двойносляпо проучване 262 пациенти без ВТЕ болест, подложени на протезиране на тазобедрената става, първоначално лекувани, по време на хоспитализацията, с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) подкожно, са рандомизирани след изписването на схема с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) (n=131) веднъж дневно, подкожно, или с плацебо (n=131) за период от 3 седмици. Подобно на първото проучване, честотата на ВТЕ по време на разширена профилактика е значително по-ниска за еноксапарин натрий, в сравнение с плацебо, за ВТЕ общо (еноксапарин натрий 21 [16%] спрямо плацебо 45 [34,4%]; p=0,001) и проксимална ДВТ (еноксапарин натрий 8 [6,1%] спрямо плацебо 28 [21,4%]; p=<0,001). Не е открита разлика в случаите на масивно кървене между еноксапарин натрий и групата на плацебо.

*Разширена профилактика на ДВТ след онкологична хирургия*
Двойносляпо, многоцентрово изпитване сравнява четириседмична и едноседмична схема на профилактика с еноксапарин натрий по отношение на безопасност и ефикасност при 332 пациенти, подложени на елективна операция за рак в коремната кухина или таза.

Пациентите са получавали еноксапарин натрий (4000 IU (40 mg) подкожно) дневно за 6 до 10 дни и след това са рандомизирани да получават еноксапарин натрий или плацебо за още 21 дни. Извършена е билатерална венография между 25 и 31-ия ден, или по-рано, ако са настъпили симптоми на венозна тромбоемболия. Пациентите са проследени в продължение на три месеца. Профилактиката с еноксапарин натрий за четири седмици след операция за рак на коремната кухина или таза значително намалява честотата на венографски потвърдена тромбоза, в сравнение с профилактика с еноксапарин натрий за една седмица. Честотата на венозна тромбоемболия в края на двойносляпата фаза е съответно 12,0 % (n=20) в плацебо групата и 4,8% (n=8) в групата на еноксапарин натрий; p=0,02. Тази разлика персистира на третия месец [13,8% спрямо 5,5% (n=23 спрямо 9), p=0,01]. Не са наблюдавани разлики в честотата на кървене или други усложнения по време на двойнослепия период или периода на проследяване.

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване и намалена подвижност*

В двойносляпо, многоцентрово, паралелногрупово проучване еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) или 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно е сравнен с плацебо при профилактика на ДВТ при консервативно лекувани пациенти с тежко ограничена подвижност по време на остро заболяване (определена като разстояние, изминато пеша <10 метра за ≤3 дни). Това проучване включва пациенти със сърдечна недостатъчност (Клас III или IV по NYHA), остра дихателна недостатъчност или усложнена хронична дихателна недостатъчност и остра инфекция, или остър ревматизъм, ако е свързан с поне един рисков фактор за ВТЕ (възраст ≥75 години, рак, предишна ВТЕ, затлъстяване, варикозни вени, хормонална терапия и хронична сърдечна или дихателна недостатъчност).
Общо 1 102 пациенти са включени в проучването като 1 073 пациенти са лекувани. Лечението е продължило 6 до 14 дни (медиана на продължителност 7 дни). Когато се прилага с доза 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно, еноксапарин натрий намалява значително честотата на ВТЕ в сравнение с плацебо. Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | Еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) веднъж дневно подкожно n (%) | Еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно n (%) | Плацебо n (%) |
|---|---|---|---|
| Всички консервативно лекувани пациенти по време на остро заболяване | 287 (100) | 291(100) | 288 (100) |
| Общо ВТЕ (%) | 43 (15,0) | 16 (5,5)* | 43 (14,9) |
| • Общо ДВТ (%) | 43 (15,0) | 16 (5,5) | 40 (13,9) |
| • Проксимална ДВТ (%) | 13 (4,5) | 5 (1,7) | 14 (4,9) |

ВТЕ = венозни тромбобемболични събития, които включват ДВТ, БЕ и смърт, за която се счита, че има тромбоемболичен произход.
* p-стойност спрямо плацебо = 0,0002

Приблизително 3 месеца след включването, честотата на ВТЕ остава значително по-ниска в групата на лечение с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg), спрямо групата на лечение с плацебо.
Общата честота на кървене и честотата на масивно кървене са съответно 8,6% и 1,1% в групата на плацебо, 11,7% и 0,3% в групата на еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) и 12,6% и 1,7% в групата на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg).

*Лечение на ДВТ със или без БЕ*

В многоцентрово, паралелногрупово проучване 900 пациенти с остра ДВТ на долния крайник със или без БЕ са рандомизирани на стационарно (болнично) лечение с (i) еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно SC, (ii) еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа подкожно, или (iii) хепарин интравенозен болус (5000 IU), последвано от продължителна инфузия (прилагана за постигане на aPTT от 55 до 85 секунди). Общо 900 пациенти са рандомизирани в проучването и всички пациенти са били лекувани. Всички пациенти са получавали също и варфарин натрий (дозата е коригирана в съответствие с протромбиновото време за постигане на INR от 2,0 до 3,0), като приложението е започнало до 72 часа от началото на лечението с еноксапарин натрий или стандартното лечение с хепарин и е продължило 90 дни. Лечението с еноксапарин натрий или стандартното лечение с хепарин е приложено за най-малко 5 дни, докато се постигне прицелна стойност на INR за варфарин натрий. Двете схеми с еноксапарин натрий са еквивалентни на стандартното лечение с хепарин по отношение на намаляването на риска от рецидивираща венозна тромбоемболия (ДВТ и/или БЕ). Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | Еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно подкожно n (%) | Еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно подкожно n (%) | Хепарин коригирано въз основа на aPTT интравенозна терапия n (%) |
|---|---|---|---|
| Всички лекувани пациенти с ДВТ със или без БЕ | 298 (100) | 312 (100) | 290 (100) |
| Общо ВТЕ (%) | 13 (4,4)* | 9 (2,9)* | 12 (4,1) |
| • Само ДВТ (%) | 11 (3,7) | 7 (2,2) | 8 (2,8) |
| • Проксимална ДВТ (%) | 9 (3,0) | 6 (1,9) | 7 (2,4) |
| • БЕ (%) | 2 (0,7) | 2 (0,6) | 4 (1,4) |

ВТЕ = венозно тромбоемболично събитие (ДВТ и/или БЕ)
*95% доверителни интервали за разликите в лечението за общите събития на ВТЕ са:
- еноксапарин натрий веднъж дневно спрямо хепарин (-3,0 до 3,5)
- еноксапарин натрий на 12 часа спрямо хепарин (-4,2 до 1,7).

Честотата на масивно кървене е съответно 1,7% в групата на еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно, 1,3% в групата на еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно и 2,1% в групата на хепарин.

*Продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак*

При клинични изпитвания с ограничен брой пациенти съобщаваните честоти на поява на рецидивиращ ВТЕ при пациенти, лекувани с еноксапарин, прилаган веднъж или два пъти дневно в продължение на 3 до 6 месеца, изглеждат сравними с тези с варфарин.

Ефективността в реални условия е оценена в кохорта от 4451 пациенти със симптоматична ВТЕ и активен рак от мултинационалния регистър RIETE на пациенти с ВТЕ и други тромботични състояния. 3526 пациенти са получавали подкожно еноксапарин до 6 месеца и 925 пациенти са получавали тинзапарин или далтепарин подкожно. Сред 3526 пациенти, получаващи лечение с еноксапарин, 891 пациенти са лекувани с 1,5 mg/kg веднъж дневно като начална терапия и е прилаганопродължително лечение до 6 месеца (само веднъж дневно), 1854 пациенти са получавали първоначалнасхема 1,0 mg/kg два пъти дневно и продължително лечение до 6 месеца (два пъти дневно самостоятелно) и 687 пациенти са получавали 1,0 mg/kg два пъти дневно като първоначално лечение, последвано от 1,5 mg/kg веднъж дневно (два пъти дневно-веднъж дневно) като продължително лечение до 6 месеца.

Средната продължителност и медианата на продължителността на лечението до промяна на схемата са съответно 17 дни и 8 дни. Няма значителна разлика по отношение на честотата на рецидив на ВТЕ между двете групи на лечение (вж. таблицата), като еноксапарин отговаря на предварително определения критерий за неинфериорност 1,5 (HR, коригиран със съответните ковариати 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Няма статистически значима разлика между двете групи на лечение по отношение на относителния риск от масивен (фатален или нефатален) кръвоизлив и смърт поради всякакви причини (вж. таблицата).

**Таблица. Резултати за ефикасност и безопасност в проучването RIETECAT**

| **Резултат** | **Еноксапарин n=3526** | **Други НМХ n=925** | **Коригирани коефициенти на риск за еноксапарин/други НМХ [95% доверителен интервал]** |
|---|---|---|---|
| Рецидиви на ВТЕ | 70 (2,0%) | 23 (2,5%) | 0,817, [0,499-1,336] |
| Масивен кръвоизлив | 111 (3,1%) | 18 (1,9%) | 1,522, [0,899-2,577] |
| Немасивен кръвоизлив | 87 (2,5%) | 24 (2,6%) | 0,881, [0,550-1,410] |
| Обща смърт | 666 (18,9%) | 157 (17,0%) | 0,974, [0,813-1,165] |

По-долу е предоставен преглед на резултатите по схема на лечение, използвана в проучването RIETECAT сред пациентите, завършили 6-месечно лечение:

**Таблица. Резултати за период от 6-месеца при пациенти, завършили 6-месечно лечение, по различни схеми**

| **Резултат N (%) (95% CI)** | **Еноксапарин, всички схеми** | | | | | | **НМХ разрешен за употреба в ЕС** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Еноксапарин, всички схеми** | **Еноксапарин веднъж дневно** | **Еноксапарин два пъти дневно** | **Еноксапарин два пъти дневно към веднъж дневно** | **Еноксапарин веднъж дневно към два пъти дневно** | **Еноксапарин, повече от едно промиване** | |
| | N=1432 | N=444 | N=529 | N=406 | N=14 | N=39 | N=428 |
| Рецидиви на ВТЕ | 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%) |
| Масивен кръвоизлив (фатален или нефатален) | 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%) |
| Немасивни кръвоизливи с клинично значение | 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%) |
| Смърт поради всякакви причини | 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%) |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Фатална БЕ или смърт, свързана с фатален кръвоизлив | 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%) |
| *Всички данни с 95% CI | | | | | | | |

*Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST сегмента*

В голямо многоцентрово проучване 3 171 пациенти, включени в острата фаза на нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец са рандомизирани да получават в комбинация с ацетилсалицилова киселина (100 до 325 mg веднъж дневно) еноксапарин натрий подкожно 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа или нефракциониран хепарин интравенозно, коригиран въз основа на aPTT. Пациентите са лекувани в болница за минимум 2 дни и максимум 8 дни, до постигане на клинично стабилизиране, реваскуларизационни процедури или изписване от болница. Пациентите са проследявани в продължение на 30 дни. В сравнение с хепарин, еноксапарин натрий значително намалява комбинираната честота на стенокардия, миокарден инфаркт и смърт, с намаление от 19,8 на 16,6% (16,2% намаление на относителния риск) на 14-ия ден. Това намаляване на комбинираната честота се поддържа след 30 дни (от 23,3 на 19,8%; намаление на относителния риск с 15%).
Няма значими разлики в честотата на масивни кръвоизливи, въпреки по-голямата честота на кръвоизлив на мястото на подкожно инжектиране.

*Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента*

В голямо многоцентрово проучване 20 479 пациенти със STEMI, подходящи за фибринолитична терапия, са рандомизирани да получават еноксапарин натрий като единичен интравенозен болус 3000 IU (30 mg) плюс подкожна инжекция 100 IU/kg (1 mg/kg), последвана от подкожна инжекция на 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа или нефракциониран хепарин интравенозно, коригиран въз основа на aPTT, в продължение на 48 часа. Всички пациенти са лекувани също и с ацетилсалицилова киселина за минимум 30 дни. Стратегията за дозиране на еноксапарин натрий е коригирана при няколко пациенти с тежко бъбречно увреждане и при хора в старческа възраст най-малко 75 години. Подкожните инжекции на еноксапарин натрий са прилагани до изписване от болница или за максимален период от осем дни (което настъпи първо).
4 716 пациенти са били подложени на перкутанна коронарна интервенция (PCI) като са получавали антитромбозна терапия със заслепен изпитван лекарствен продукт. Ето защо при пациентите на еноксапарин натрий PCI трябва да се извърши на фона на прилагане на еноксапарин натрий (без смяна) по схемата, установена в предишните проучвания, т.е. без прилагане на допълнителна доза, ако последното подкожно приложение е извършено по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, и с интравенозен болус 30 IU/ kg (0,3 mg/kg) еноксапарин натрий, ако последното подкожно приложение е извършено повече от 8 часа преди раздуването на балона.
Еноксапарин натрий, в сравнение с нефракциониран хепарин, значително намалява честотата на първичната крайна точка, която е съставна от смърт по всякаква причина, или миокарден реинфаркт в първите 30 дни след рандомизацията [9,9% в групата на еноксапарин натрий, спрямо 12,0% в групата на нефракциониран хепарин], с намаление на относителния риск със 17% ($p<0,001$).
Ползите от лечението с еноксапарин натрий, видими за редица резултати за ефикасност, настъпват на 48-ия час, когато е налице намаление с 35% на относителния риск от миокарден реинфаркт, в сравнение с лечението с нефракциониран хепарин ($p<0,001$).
Благоприятният ефект на еноксапарин натрий по отношение на първичната крайна точка се наблюдава във всички основни подгрупи, включително възраст, пол, локализация на инфаркта, анамнеза за диабет, анамнеза за предишен миокарден инфаркт, вид на приложения фибринолитик и време до лечение с изпитвания лекарствен продукт.
Наблюдава се значима полза от лечението с еноксапарин натрий, в сравнение с нефракциониран хепарин, при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция в

рамките на 30 дни след рандомизацията (намаление на относителния риск с 23%), или които са лекувани консервативно (намаление на относителния риск с 15%, p=0,27 за взаимодействие).
Честотата на 30-дневната съставна крайна точка от смърт, миокарден реинфаркт или вътречерепен кръвоизлив (мярка за нетната клинична полза) е значимо по-ниска (p<0,0001) в групата на еноксапарин натрий (10,1%), в сравнение с групата на хепарин (12,2%), което представлява намаление на относителния риск със 17% в полза на лечението с еноксапарин натрий.
Честотата на масивно кървене на 30-ия ден е значително по-висока (p<0,0001) в групата на еноксапарин натрий (2,1%) спрямо групата на хепарин (1,4%). Наблюдавана е по-висока честота на стомашно-чревен кръвоизлив в групата на еноксапарин натрий (0,5%), в сравнение с групата на хепарин (0,1%), докато честотата на вътречерепен кръвоизлив е сходна в двете групи (0,8% с еноксапарин натрий спрямо 0,7% с хепарин).
Благоприятният ефект на еноксапарин натрий върху първичната крайна точка, наблюдаван по време на първите 30 дни се запазва за 12-месечния период на наблюдение.

*Чернодробно увреждане*

На базата на литературни данни, употребата на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) при пациенти с цироза (Child-Pugh клас B-C) изглежда е безопасна и ефективна за предотвратяване на тромбоза на порталната вена. Трябва да се отбележи, че литературните проучвания може да имат ограничения. Необходимо е повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане, тъй като тези пациенти имат повишен потенциал за кървене (вж. точка 4.4) и не са провеждани официални проучвания за установяване на дозата при пациенти с цироза (Child-Pugh клас A, B или C).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Общи характеристики

Фармакокинетичните показатели на еноксапарин натрий са изследвани предимно по отношение на времевата крива на плазмената анти-Xa активност, а също и на анти-IIa активността, при препоръчителните дозови интервали след еднократно и многократно подкожно приложение и след еднократно интравенозно приложение. Количественото определяне на анти-Xa и анти-IIa фармакокинетичното действие е извършено по валидирани амидолитични методи.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на еноксапарин натрий след подкожно инжектиране е приблизително 100% въз основа на анти-Xa активността.

Могат да се използват различни дози, състави и схеми на прилагане.
Средната максимална плазмена анти-Xa активност се наблюдава 3 до 5 часа след подкожно инжектиране и достига приблизително 0,2, 0,4, 1,0 и 1,3 анти-Xa IU/ml след еднократно подкожно приложение на дози съответно 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg и 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg и 1,5 mg/kg).

Интравенозен болус 3000 IU (30 mg), последвано непосредствено от 100 IU/kg (1 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа осигурява начално максимално ниво на анти-Xa активност 1,16 IU/ml (n=16) и средна експозиция, съответстваща на 88% от нивата в стационарно състояние. Стационарно състояние се достига на втория ден от лечението.

След многократно подкожно приложение по схеми 4000 IU (40 mg) веднъж дневно и 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно при здрави доброволци, стационарно състояние се достига на 2-ия ден, със средно съотношение на експозицията около 15% по-високо от това след единична доза. След многократно подкожно приложение по схема 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно, стационарно състояние се достига от 3-ия до 4-ия ден, със средна експозиция

около 65% по-висока от тази след единична доза и средни максимални и най-ниски нива на анти-Ха активност съответно 1,2 и 0,52 IU/ml.

Инжекционен обем и доза с концентрация в диапазона 100-200 mg/ml не повлияват фармакокинетичните параметри при здрави доброволци.
Фармакокинетиката на еноксапарин натрий изглежда линейна в рамките на препоръчителния дозов диапазон. Интра- и интериндивидуалната вариабилност при пациентите е ниска. Не се наблюдава кумулиране след многократно подкожно приложение.

Плазмената анти-IIa активност след подкожно приложение е около десет пъти по-ниска от анти-Ха активността. Средна максимална анти-IIa активност се наблюдава приблизително 3 до 4 часа след подкожно инжектиране и достига 0,13 IU/ml и 0,19 IU/ml след многократно прилагане съответно на 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно и 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно.

Разпределение

Обемът на разпределение на анти-Ха активността на еноксапарин натрий е около 4,3 литра и е близък до обема на кръвта.

Биотрансформация

Еноксапарин натрий се метаболизира предимно в черния дроб посредством десулфатиране и/или деполимеризация до по-нискомолекулни частици със силно намален биологичен потенциал.

Елиминиране

Еноксапарин натрий е препарат с нисък клирънс със среден анти-Ха плазмен клирънс от 0,74 l/h след интравенозна инфузия на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) за 6 часа.
Елиминирането изглежда протича в една фаза, с полуживот около 5 часа след единична подкожно доза до около 7 часа след многократно прилагане.
Бъбречният клирънс на активните фрагменти представлява около 10% от приложената доза и общата бъбречна екскреция на активните и неактивните фрагменти е 40% от дозата.

Специални популации

*Старческа възраст*
Въз основа на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ, кинетичният профил на еноксапарин натрий не се различава при лица в старческа възраст, в сравнение с по-млади индивиди в случаите, когато бъбречната функция е нормална. Тъй като обаче, се знае че бъбречната функция намалява с възрастта, пациентите в старческа възраст могат да имат намалено елиминиране на еноксапарин натрий (вж. точки 4.2 и 4.4).

*Чернодробно увреждане*
В едно проучване, проведено при пациенти с напреднала цироза, лекувани с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно, намаляването на максималната анти-Ха активност е свързано с увеличаване на тежестта на чернодробното увреждане (оценено чрез категориите по Child-Pugh). Това намаление се дължи главно на намаляване на нивото на ATIII като вторична проява на намалена синтеза на ATIII при пациенти с чернодробно увреждане.

*Бъбречно увреждане*
Наблюдава се линейна връзка между анти-Ха плазмения клирънс и креатининовия клирънс в стационарно състояние, което показва намален клирънс на еноксапарин натрий при пациенти с намалена бъбречна функция. Експозицията, свързана с анти-Ха активността, представена чрез AUC в стационарно състояние, е незначително повишена при леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) и умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) бъбречно увреждане след многократно подкожно приложение на дози от 4000 IU (40 mg) веднъж дневно. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min), AUC в стационарно състояние е

значително повишена, средно с 65% след многократно подкожно прилагане на дози от 4000 IU (40 mg) веднъж дневно (вж. точки 4.2. и 4.4).

*Хемодиализа*
Фармакокинетиката на еноксапарин натрий изглежда сходна с тази при контролната популация след единична интравенозна доза от 25 IU, 50 IU или 100 IU/kg (0,25, 0,50 или 1,0 mg/kg), но AUC е два пъти по-голяма от тази при контролната популация.

*Тегло*
След многократно подкожно приложение на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно, средната AUC за анти-Xa активността е незначително по-голяма в стационарно състояние при здрави доброволци със затлъстяване (BMI 30-48 kg/m$^2$), в сравнение с контролна група индивиди без затлъстяване, докато нивото на максималната плазмена анти-Xa активност не се повишава. При затлъстели индивиди при подкожно приложение е налице по-нисък клирънс, коригиран според теглото.

Установено е, че когато се прилага некоригирана според теглото доза, след единична подкожна доза от 4000 IU (40 mg), експозицията, свързана с анти-Xa активността, е с 52% по-висока при жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и с 27% по-висока при мъже с ниско телесно тегло (<57 kg) в сравнение с контролна група индивиди с нормално телесно тегло (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между еноксапарин натрий и тромболитици, когато се прилагат едновременно.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Освен антикоагулантните ефекти на еноксапарин натрий, няма данни за нежелани реакции при 15 mg/kg/ден в хода на 13-седмични проучвания за токсичност при подкожно приложение при плъхове и кучета и при 10 mg/kg/ден при 26-седмични проучвания за токсичност при подкожно и интравенозно приложение при плъхове и маймуни.

Еноксапарин натрий не е показал мутагенност при *in vitro* тестове, включително теста на Ames, тест за мутации в миши лимфомни клетки и няма кластогенно действие въз основа на *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити, както и при *in vivo* тест за хромозомни аберации в костен мозък на плъхове.

Проучвания, проведени при бременни плъхове и зайци с еноксапарин натрий със подкожни дози до 30 mg/kg/ден не показват данни за тератогенни ефекти или фетотоксичност. Доказано е, че еноксапарин натрий не повлиява фертилитета или репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при подкожни дози до 20 mg/kg/ден.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Бензилов алкохол
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

Подкожна инжекция

Да не се смесва с други лекарствени продукти.

Интравенозна (болус) инжекция (само при остър миокарден инфаркт с ST-елевация)

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

## 6.3 Срок на годност

3 години

След първоначално отваряне

Химичната и физичната стабилност в периода на използване са установени за 28 дни при $25^0$C.
От микробиологична гледна точка, след отваряне лекарственият продукт може да бъде съхраняван най-много 28 дни при температура под $25^0$C. Други периоди и условия на съхранение са отговорност на потребителя.

След разреждане с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% инжекционен разтвор на глюкоза.

Химичната и физичната стабилност в периода на използване са установени за 8 часа при $25^0$C.
От микробиологична гледна точка, освен ако методът на разреждане изключва риск от микробно замърсяване, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. Ако не бъде използван незабавно, периодът на използване и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да не се замразява.
За условия на съхранение след първоначално отваряне и разреждане на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

5 ml разтвор в прозрачен флакон от безцветно стъкло тип I, затворен с гумена запушалка, и сива капачка от алуминий-пластмаса в картонена кутия.

Опаковки от 5 флакона, съдържащи 5 ml.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Еноксапарин натрий може да се прилага безопасно с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции (вж. точка 4.2).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам
Нидерландия

# 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1132/072

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15/09/2016
Дата на последно подновяване: 26/08/2021

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhixa 100 000 IU (1000 mg)/10 ml инжекционен разтвор в многодозов контейнер

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа еноксапарин натрий (enoxaparin sodium) 100 000 IU анти-Xa активност (еквивалентни на 1000 mg) в 10,0 ml вода за инжекции.

Всеки ml съдържа 10 000 IU (100 mg) еноксапарин натрий.

Еноксапарин натрий е биологично вещество получено чрез алкална деполимеризация на хепарин бензилов естер, получен от свинска чревна лигавица.

Помощно(и) вещества с известно действие

Бензилов алкохол (150 mg в 10,0 ml)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор
Бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Inhixa е показан при възрастни за:

- Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск, по-специално такива, които са подложени на ортопедична операция или обща хирургия, включително онкологична операция.
- Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване (например остра сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, тежки инфекции, ревматични заболявания) и намалена подвижност, с повишен риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ).
- Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ), с изключение на БЕ, която изисква тромболитична терапия или хирургично лечение.
- Продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак.
- Предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.
- Остър коронарен синдром:
    - Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента, в комбинация с ацетилсалицилова киселина перорално (NSTEMI).
    - Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI), включително пациенти, които трябва да бъдат лекувани медикаментозно или с последваща перкутанна коронарна интервенция (PCI).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск*

Индивидуалният тромбоемболичен риск при пациентите може да се изчисли с помощта на валидиран модел за стратификация на риска.

- При пациенти с умерен риск от тромбоемболия, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 2000 IU (20 mg) веднъж дневно, приложени чрез подкожна инжекция. При операции с умерен риск, предоперативното започване на приложението (2 часа преди хирургичната интервенция) на 2000 IU (20 mg) еноксапарин натрий е с доказана ефикасност и безопасност.
  При пациенти с умерен риск, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи за минимален период от 7-10 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвижване). Профилактиката трябва да продължи, докато пациентът вече не е със значително намалена подвижност.
- При пациенти с висок риск от тромбоемболия, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно, приложени чрез подкожна инжекция, като за предпочитане се започне 12 часа преди операцията. Ако има нужда от започване на предоперативната профилактика с еноксапарин натрий по-рано от 12 часа (напр. високорискови пациенти в очакване на отложена ортопедична операция), последната инжекция трябва да се приложи не по-късно от 12 часа преди операцията и да се възобнови 12 часа след операцията.
  - При пациенти, подложени на голяма ортопедична операция, се препоръчва удължаване на антитромбозната профилактика до 5 седмици.
  - При пациенти с висок риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ), подложени на коремна или тазова операция поради карцином, се препоръчва удължаване на антитромбозната профилактика до 4 седмици.

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти*

Препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно чрез подкожна инжекция. Лечението с еноксапарин натрий се назначава за минимум 6 до 14 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвижване) на пациента. Не е установена полза от лечение за повече от 14 дни.

*Лечение на ДВТ със или без БЕ*

Еноксапарин натрий трябва да се приложи подкожно като инжекция от 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно или инжекция от 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно.
Схемата трябва да бъде избрана от лекаря на базата на индивидуална оценка, включително оценка на риска от тромбоемболия и риска от кървене. Схемата от 150 IU/kg (1,5 mg/kg), приложени веднъж дневно, трябва да се използва при пациенти без усложнения, с нисък риск от рецидив на ВТЕ. Схемата от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложени два пъти дневно, трябва да се използва при всички други пациенти, като тези със затлъстяване, със симптоматична БЕ, карцином, рецидивираща ВТЕ или проксимална венозна тромбоза (на *илиачната вена*).

Лечението с еноксапарин натрий обикновено се назначава за период средно 10 дни. Когато е подходящо, трябва да се започне перорална антикоагулантна терапия (вж. „Преминаване от еноксапарин натрий на перорални антикоагуланти“ в края на точка 4.2).

При продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак лекарите трябва внимателно да преценят индивидуалните рискове от тромбоемболия и кървене при пациента. Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg), прилагана два пъти дневно чрез подкожни инжекции в продължение на 5 до 10 дни, последвано от 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно подкожно инжектиране в продължение на до 6 месеца. Ползата от продължителната антикоагулантна терапия трябва да бъде оценена повторно след 6 месеца лечение.

*Предотвратяване на образуването на тромби по време на хемодиализа*

Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg) еноксапарин натрий.
При пациенти с висок риск от кървене, дозата трябва да се намали до 50 IU/kg (0,5 mg/kg) за двоен съдов достъп или 75 IU/kg (0,75 mg/kg) за единичен съдов достъп.

По време на хемодиализа еноксапарин натрий трябва да се инжектира в артериалната кръвна линия в началото на диализната сесия. Ефектът на тази доза обикновено е достатъчен за сесия от 4 часа; ако обаче се открият фибринови пръстени, например след по-дълга от нормалното сесия, може да се приложи допълнителна доза от 50 IU до 100 IU/kg (0,5 до 1 mg/kg).

Липсват данни при пациенти, които използват еноксапарин натрий за профилактика или лечение и по време на хемодиализни сесии.

*Остър коронарен синдром: лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента*

- Препоръчителната доза еноксапарин натрий за лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI е 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа чрез подкожната инжекция, приложена в комбинация с антитромбоцитна терапия. Лечението трябва да се приложи за най-малко 2 дни и да продължи до постигане на клинично стабилизиране. Обичайната продължителност на лечение е от 2 до 8 дни.
  Ацетилсалицилова киселина се препоръчва при всички пациенти без противопоказания, при начална перорална натоварваща доза от 150–300 mg (при нелекувани с ацетилсалицилова киселина пациенти) и поддържаща доза от 75–325 mg/ден дългосрочно, независимо от стратегията на лечение.

- За лечение на остър STEMI препоръчителната доза еноксапарин натрий е единична интравенозна болус инжекция от 3000 IU (30 mg) плюс доза от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена подкожно, последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена подкожно на всеки 12 часа (максимално 10 000 IU (100 mg) за всяка от първите две подкожни дози). Едновременно трябва да се приложи подходяща антитромбоцитна терапия, например ацетилсалицилова киселина перорално (75 mg до 325 mg веднъж дневно), освен ако няма противопоказания. Препоръчителната продължителност на лечение е 8 дни, или до изписване от болницата, което се случи първо. Когато се прилага в комбинация с тромболитично средство (фибрин-специфично или не фибрин-специфично), еноксапарин натрий трябва да се приложи от 15 минути преди до 30 минути след началото на фибринолитичната терапия.
  - За дози при пациенти на възраст над ≥ 75 години вижте точка „Старческа възраст“.
  - При пациенти, лекувани с PCI, ако последната подкожна доза еноксапарин натрий е приложена по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, не е необходима допълнителна доза. Ако последното подкожно приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона, трябва да се приложи интравенозен болус еноксапарин натрий 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Специални популации

*Педиатрична популация*
Безопасността и ефикасността на еноксапарин при педиатрични популации не е установена. Няма налични данни.

*Старческа възраст*
За всички показания, с изключение на STEMI, не е необходимо намаляване на дозата при пациенти в старческа възраст, освен ако бъбречната функция не е нарушена (вж. по-долу параграф „Бъбречно увреждане“ и точка 4.4).
За лечение на остър STEMI при пациенти в старческа възраст ≥75 години не трябва да се прилага начална интравенозна болус доза. Трябва да се започне със 75 IU/kg (0,75 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа (максимална доза 7500 IU (75 mg) само за всяка от първите две подкожни дози, последвано от 75 IU/kg (0,75 mg/kg) подкожно за останалите дози). За

дозировката при пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция вижте по-долу „Бъбречно увреждане“ и точка 4.4.

*Чернодробно увреждане*
Има ограничени данни при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 5.1 и 5.2) и е необходимо повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 4.4).

*Бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2)*
*Тежко бъбречно увреждане*
Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <15 ml/min) поради липса на данни при тази популация извън показанието предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.

Таблица за дозиране при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс [15-30] ml/min):

| Показание | Схема на прилагане |
|---|---|
| Профилактика на венозна тромбоемболична болест | 2000 IU (20 mg) подкожно веднъж дневно |
| Лечение на ДВТ и БЕ | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно веднъж дневно |
| Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно веднъж дневно |
| Лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI | 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно веднъж дневно |
| Лечение на остър STEMI (пациенти на възраст под 75 години) | 1 x 3000 IU (30 mg) интравенозен болус плюс 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно и след това 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно на всеки 24 часа |
| Лечение на остър STEMI (пациенти на възраст над 75 години) | Без начална интравенозна болус доза, 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно и след това 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло подкожно на всеки 24 часа |

Препоръчаните корекции на дозата не се отнасят за показанието при хемодиализа.

*Умерено и леко бъбречно увреждане*
Въпреки че не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане, препоръчва се да се извършва внимателно клинично проследяване.

Inhixa многодозов флакон съдържа бензилов алкохол и не трябва да се използва при новородени бебета и преждевременно родени (вж. точка 4.3).

Начин на приложение

Inhixa не е препарат, предназначен за интрамускулно приложение и не трябва да се прилага по този начин.

При профилактика на венозна тромбоемболична болест след хирургична интервенция, лечение на ДВТ и БЕ, продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак, лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI, еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

- При остър STEMI, лечението трябва да се започне с единична интравенозна болус инжекция, незабавно последвана от подкожна инжекция.

- За предотвратяване образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа, се прилага през артериалната линия на диализния кръг.

Препоръчва се използване на туберкулинова спринцовка, или еквивалентна на нея, когато се използват многодозови флакони, за да се осигури точно изтегляне на подходящия обем от лекарствения продукт.

*Техника на подкожно инжектиране*
За предпочитане е инжектирането да се извършва при легнало положение на пациента. Еноксапарин натрий се прилага чрез дълбоко подкожно инжектиране.

При използване на предварително напълнените спринцовки не трябва да изгонвате въздушното мехурче от спринцовката преди инжектиране, за да избегнете загуба на част от лекарствения продукт. Когато количеството от лекарствения продукт, което трябва да се инжектира, трябва да се коригира въз основа на телесното тегло на пациента, трябва да използвате градуираните предварително напълнени спринцовки за да достигнете необходимия обем чрез изхвърляне на излишъка преди инжектиране. В някои случаи не е възможно да се постигне точната доза поради деленията на спринцовката и в такъв случай обемът се закръгля до най-близкото деление.

Приложението трябва да се извършва при редуване на лявата и дясната антеролатерална или постеролатерална част на коремната стена.

Иглата трябва да се въвежда в цялата си дължина вертикално в кожна гънка, внимателно прихванатата между палеца и показалеца. Кожната гънка не трябва да се освобождава до завършване на инжектирането. След приложение не трябва да разтривате мястото на инжектиране.

*Интравенозна (болус) инжекция (само за показанието остър STEMI)*
При остър STEMI лечението трябва да започне с единична интравенозна болус инжекция, незабавно последвана от подкожна инжекция.
За интравенозна инжекция може да се използва многодозов флакон или предварително напълнена спринцовка.
Еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез интравенозна система. Не трябва да се смесва или прилага едновременно с други лекарствени продукти. За да се избегне възможно смесване на еноксапарин натрий с други лекарствени продукти, избраният интравенозен достъп трябва да се промива с достатъчно количество натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) разтвор за инфузия или 5% глюкоза във вода за инжекции преди и след интравенозен болус приложение на еноксапарин натрий за промиване на порта на лекарствения продукт. Еноксапарин натрий може да се прилага безопасно с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) разтвор за инфузия или 5% инжекционен разтвор на глюкоза във вода за инжекции.

*Начален болус 3000 IU (30 mg)*
За началния болус 3000 IU (30 mg) с използване на градуирана предварително напълнена спринцовка еноксапарин натрий, излишният обем трябва да се отстрани, за да останат само 3000 IU (30 mg) в спринцовката. Дозата от 3000 IU (30 mg) може да се инжектира директно в интравенозна система.

*Допълнителен болус за PCI, когато последното подкожно приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона.*
При пациенти, лекувани с перкутанна коронарна интервенция (PCI), трябва да се приложи допълнителен интравенозен болус 30 IU/kg (0,3 mg/kg), ако последното подкожно приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона.

За да се осигури точност на малкия обем, който трябва да се инжектира, препоръчително е лекарственият продукт да се разреди до 300 IU/ml (3 mg/ml).

За да се получи разтвор 300 IU/ml (3 mg/ml) с помощта на 6000 IU (60 mg) предварително напълнена спринцовка еноксапарин натрий, препоръчително е да се използва 50 ml инфузионен сак (т.е. да се използва или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% инжекционен разтвор на глюкоза във вода), както следва:
30 ml от разтвора трябва да се изтеглят от инфузионния сак със спринцовка и да бъдат изхвърлени. Трябва да се инжектира цялото съдържание на 6000 IU (60 mg) еноксапарин натрий предварително напълнена спринцовка в 20-те ml, останали в сака. Съдържанието на сака трябва внимателно да се смеси. След това трябва да се изтегли необходимия обем разреден разтвор със спринцовка за приложение в интравенозна система.

След като разреждането приключи, обемът за инжектиране може да се изчисли по следната формула [обем разреден разтвор (ml) = тегло на пациента (kg) x 0,1] или с помощта на таблицата по-долу. Препоръчва се разреждането да се извърши непосредствено преди употреба.

Обем, който да се инжектира през интравенозна система след приключване на разреждането при количество на активното вещество 300 IU (3 mg)/ml.

| Тегло | Необходима доза<br>30 IU/kg (0,3 mg/kg) | | Обем, който да се инжектира след разреждане до крайно количество на активното вещество 300 IU (3 mg)/ml |
|---|---|---|---|
| [kg] | IU | [mg] | [ml] |
| 45 | 1350 | 13,5 | 4,5 |
| 50 | 1500 | 15 | 5 |
| 55 | 1650 | 16,5 | 5,5 |
| 60 | 1800 | 18 | 6 |
| 65 | 1950 | 19,5 | 6,5 |
| 70 | 2100 | 21 | 7 |
| 75 | 2250 | 22,5 | 7,5 |
| 80 | 2400 | 24 | 8 |
| 85 | 2550 | 25,5 | 8,5 |
| 90 | 2700 | 27 | 9 |
| 95 | 2850 | 28,5 | 9,5 |
| 100 | 3000 | 30 | 10 |
| 105 | 3150 | 31,5 | 10,5 |
| 110 | 3300 | 33 | 11 |
| 115 | 3450 | 34,5 | 11,5 |
| 120 | 3600 | 36 | 12 |
| 125 | 3750 | 37,5 | 12,5 |
| 130 | 3900 | 39 | 13 |
| 135 | 4050 | 40,5 | 13,5 |
| 140 | 4200 | 42 | 14 |
| 145 | 4350 | 43,5 | 14,5 |
| 150 | 4500 | 45 | 15 |

*Инжектиране в артериална линия*

За предотвратяване образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа се прилага през артериалната линия на диализния кръг.

*Преминаване от еноксапарин натрий на перорални антикоагуланти*

*Преминаване от еноксапарин натрий на витамин К антагонисти (VKA)*
Клиничното проследяване и лабораторните изследвания [протромбиново време, изразено като Международно нормализирано съотношение (INR)] трябва да бъдат засилени, за да се проследява ефекта от VKA.
Тъй като има интервал преди VKA да достигне своя максимален ефект, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи при постоянна доза толкова дълго, колкото е необходимо, за да се поддържа INR в рамките на желания терапевтичен диапазон за показанието при два последователни теста.
При пациенти, които в момента получават VKA, VKA трябва да се прекрати и първата доза еноксапарин натрий трябва да се приложи, когато INR падне под терапевтичния диапазон.

*Преминаване от еноксапарин натрий на директни перорални антикоагуланти (DOAC)*
При пациенти, които в момента получават еноксапарин натрий, еноксапарин натрий трябва да се прекрати и да се започне DOAC 0 до 2 часа преди времето за следващото планирано приложение на еноксапарин натрий, съгласно КХП на DOAC.
При пациенти, които в момента получават DOAC, първата доза еноксапарин натрий трябва да се приложи в момента, когато трябва да се приеме следващата доза DOAC.

*Приложение при спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция*

Ако лекарят реши да приложи антикоагулация в условията на епидурална или спинална анестезия/аналгезия или лумбална пункция, се препоръчва внимателно неврологично проследяване поради риска от невроаксиални хематоми (вж. точка 4.4).

- *При дози, използвани за профилактика*
  Трябва да се спазва интервал без пунктиране с продължителност най-малко 12 часа между последната инжекция еноксапарин натрий при профилактични дози и поставянето на игла или катетър.
  При продължителни техники трябва да се спазва подобно интервал, или да се изчака най-малко 12 часа преди свалянето на катетъра.
  При пациенти с креатининов клирънс [15-30] ml/min, трябва да се обмисли удвояване на времето за пункция/поставяне на катетъра или свалянето му до най-малко 24 часа.
  2-часовото предоперативно започване на еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) не е съвместимо с невроаксиална анестезия.
- *При дози, използвани за лечение*
  Трябва да се спазва интервал без пунктиране с продължителност най-малко 24 часа между последната инжекция еноксапарин натрий при терапевтични дози и поставянето на игла или катетър (вж. също точка 4.3).
  При продължителни техники трябва да се спазва подобно отлагане от 24 часа преди свалянето на катетъра.
  При пациенти с креатининов клирънс [15-30] ml/min, трябва да се обмисли удвояване на времето за пункция/поставяне на катетъра, или сваляне до най-малко 48 часа.
  Пациентите, които получават дози два пъти дневно (напр. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) два пъти дневно, или 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно) трябва да пропуснат втората доза еноксапарин натрий, за да се има достатъчен интервал преди поставяне или сваляне на катетъра.

В тези времеви точки има все още откриваеми нива на анти-Ха активност и тези интервали не са гаранция, че ще се избегне образуването на невроаксиален хематом.
Също така трябва да се има предвид да не се използва еноксапарин натрий най-малко 4 часа след спинална/епидурална пункция или след свалянето на катетъра. Отлагането трябва да се базира на оценка на съотношението полза/риск, като се вземе предвид както рискът от тромбоза, така и рискът от кървене в условията на процедурата и рисковите фактори при пациента.

## 4.3 Противопоказания

Еноксапарин натрий е противопоказан при пациенти със:
- Свръхчувствителност към еноксапарин натрий, хепарин или производните му, включително други нискомолекулни хепарини (LMWH), към бензилов алкохол или към някое друго от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Анамнеза за имуномедиирана, хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) през последните 100 дни или наличие на антитела в циркулацията (вж. също точка 4.4);
- Клинично значимо активно кървене и състояния, свързани с висок риск от кръвоизлив, включително скорошен хеморагичен инсулт, стомашно-чревна язва, наличие на злокачествено новообразувание с висок риск от кървене, скорошна мозъчна, спинална или офталмологична операция, доказани или предполагаеми варици на хранопровода, артериовенозни малформации, съдови аневризми или сериозни интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии;
- Спинална или епидурална анестезия или локорегионална анестезия, когато еноксапарин натрий е използван за лечение в последните 24 часа (вж. точка 4.4).

Поради съдържанието на бензилов алкохол (вж. точка 6.1), еноксапарин натрий лекарствена форма в многодозов флакон, не трябва да се прилага на новородени или на преждевременно родени (вж. точки 4.4 и 4.6).

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Нискомолекулните хепарини (НМХ) са биологични лекарствени продукти. За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи

Еноксапарин натрий не може да се използва взаимнозаменяемо (единица за единица) с други нискомолекулни хепарини (LMWH). Тези лекарствени продукти се различават по процес на производство, молекулно тегло, специфична анти-Ха и анти-IIа активност, единици, дозировка и клинична ефикасност и безопасност. Това води до разлики във фармакокинетиката и съответната биологична активност (напр. антитромбинова активност и тромбоцитни взаимодействия). Ето защо е необходимо специално внимание и спазване на указанията за употреба, специфични за всеки отделен лекарствен продукт.

Анамнеза за хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) (>100 дни)

Употребата на еноксапарин натрий при пациенти с анамнеза за имуномедиирана HIT през последните 100 дни или при наличие на антитела в циркулацията е противопоказана (вж. точка 4.3). Антителата в циркулацията може да персистират няколко години.
Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза (>100 дни) за хепарин-индуцирана тромбоцитопения без антитела в циркулацията Решението да се използва еноксапарин натрий в такъв случай трябва да се вземе само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след като са обсъдени алтернативни лечения, различни от хепарин (напр. данапароид натрий или лепирудин).

При пациенти с рак с брой тромбоцити под 80 G/l може да се помисли за антикоагулантно лечение само като се разгледа всеки случай поотделно и се препоръчва внимателно наблюдение.

Проследяване броя на тромбоцитите

Риск от антитяло-медиирана хепарин-индуцирана тромбоцитопения е налице и при нискомолекулните хепарини (LMWH). Ако възникне тромбоцитопения, тя обикновено се явява между 5-ия и 21-ия ден след началото на лечението с еноксапарин натрий.

Рискът от HIT е по-голям при постоперативни пациенти, най-вече след сърдечна операция, и при пациенти с рак.
Поради това се препоръчва да се изследва броят на тромбоцитите преди започването на терапията с еноксапарин натрий и след това редовно в хода на лечението.
Ако има клинични симптоми, насочващи към HIT (нов епизод на артериална и/или венозна тромбоемболия, болезнени кожни лезии на мястото на инжектиране, алергични или анафилактични реакции по време на лечението), броят на тромбоцитите трябва да се измери.
Пациентите трябва да са наясно, че може да се появят такива симптоми и ако това се случи, те трябва да информират своя лекар.
На практика, ако се наблюдава потвърдено значимо понижение на броя на тромбоцитите (30 до 50% от първоначалната стойност), лечението с еноксапарин натрий трябва незабавно да се прекрати и пациентите да преминат на друго алтернативно антикоагулантно лечение, различно от хепарин.

Кръвоизливи

Както и при другите антикоагуланти, може да възникне кървене на различни места. Ако настъпи кървене, трябва да се установи източникът на кръвоизлива и да се започне подходящо лечение.
Еноксапарин натрий, както и всякакъв друг вид антикоагулантна терапия трябва да се използва с повишено внимание при състояния с повишена вероятност от кървене, като например:

- нарушена хемостаза,
- анамнеза за пептична язва,
- скорошен исхемичен инсулт,
- тежка артериална хипертония,
- скорошна диабетна ретинопатия,
- неврохирургична или офталмологична операция,
- съпътстваща употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точка 4.5.).

Лабораторни изследвания

При дози, прилагани за профилактика на венозна тромбоемболия, еноксапарин натрий не повлиява значимо времето на кървене и общите кръвни коагулационни показатели, нито повлиява тромбоцитната агрегация или свързването на фибриногена с тромбоцитите.
При по-високи дози е възможно да се получи удължаване на aPTT (активирано парциално тромбопластиново време) и ACT (активирано време на съсирване). Удължаването на aPTT и ACT не е линейно свързано с увеличена антитромбозна активност на еноксапарин натрий и поради това тези показатели са неподходящи и ненадеждни за проследяване на активността на еноксапарин натрий.

Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция

Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция не трябва да се извършват в рамките на 24 часа от приложението на еноксапарин натрий в терапевтични дози (вж. също точка 4.3).
Съобщени са случаи на невроаксиални хематоми при едновременна употреба на еноксапарин натрий и спинална/епидурална анестезия или спинална пункция, които са довели до продължителна или трайна парализа. Тези усложнения са редки при схеми на прилагане на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно или по-малко. Рискът от тези събития е по-висок при използването на постоянни епидурални катетри в следоперативния период, при едновременно приложение на други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), при травматично или многократно пунктиране на спиналното/епидуралното пространство или при пациенти с предишна операция на гръбначния стълб или деформация на гръбначния стълб.

За намаляване на потенциалния риск от кървене, свързано с епидурална или спинална анестезия/аналгезия и едновременно приложение на еноксапарин натрий, трябва да се вземе предвид фармакокинетичния профил на лекарствения продукт (вж. точка 5.2). Поставянето и отстраняването на епидурален катетър или лумбална пункция е най-добре да се извършва, когато антикоагулантният ефект на еноксапарин е нисък; все пак, точното време за достигане на достатъчно нисък антикоагулантен ефект при всеки пациент не е известно. При пациенти с креатининов клирънс [15-30 ml/min], са необходими допълнителни съображения, тъй като елиминирането на еноксапарин натрий е по-продължително (вж. точка 4.2).

Ако лекарят реши да приложи антикоагулантна терапия в случай на епидурална/спинална анестезия или лумбална пункция, трябва да се извършва често проследяване, с цел да се открият каквито и да било признаци и симптоми на неврологично увреждане, като болка в гърба, сензорни и моторни дефицити (изтръпване или слабост в долните крайници), дисфункция на червата или пикочния мехур. Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да уведомят своя лекар, ако усетят който и да било от гореспоменатите признаци и симптоми. Ако се подозират признаци или симптоми на спинален хематом, трябва спешно да се започне диагностициране и лечение, включително декомпресия на гръбначния мозък, въпреки че такова лечение може да не предотврати неврологичните последици

Кожна некроза/кожен васкулит

Има съобщения за кожна некроза и кожен васкулит при употреба на LMWH, при които е необходимо незабавно прекъсване на лечението.

Процедури за перкутанна коронарна реваскуларизация

За намаляване до минимум на риска от кървене след съдова манипулация в хода на лечението на нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента (NSTEMI) и остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI), строго се придържайте към препоръчителните интервали между инжектирането на дозите еноксапарин натрий. Важно е да се постигне хемостаза в мястото на пункция след PCI. В случай че се използва устройство за затваряне на съдовия достъп, дезилето може да се отстрани незабавно. Ако се използва метод за мануална компресия, дезилето трябва да се отстрани 6 часа след последната интравенозна/подкожна инжекция еноксапарин натрий. Ако е необходимо лечението с еноксапарин натрий да се продължи, следващата доза трябва да се назначи не по-рано от 6 до 8 часа след отстраняването на дезилето. Мястото на пункция трябва да се наблюдава за признаци на кървене или образуване на хематоми.

Остър инфекциозен ендокардит

Употреба на хепарин обикновено не се препоръчва при пациенти с остър инфекциозен ендокардит поради риска от мозъчен кръвоизлив. Ако такава употреба се счита за абсолютно необходима, решението трябва да се вземе само след внимателна оценка на индивидуалното съотношение полза/риск.

Механични сърдечни клапни протези

Приложението на еноксапарин натрий не е достатъчно проучено за нуждите на тромбопрофилактиката при пациенти с механични протези на сърдечните клапи. Съобщава се за изолирани случаи на тромбоза на протезирана сърдечна клапа при пациенти с механични протези на сърдечните клапи, получаващи еноксапарин натрий за тромбопрофилактика. Смущаващи фактори, включващи подлежащо заболяване и недостатъчни клинични данни, ограничават възможността за оценка на тези случаи. Някои от тези случаи са бременни жени, при които тромбозата е довела до смърт на майката и плода.

*Бременни жени с механични протези на сърдечните клапи*
Приложението на еноксапарин натрий за тромбопрофилактика при бременни жени с механични протези на сърдечните клапи не е достатъчно проучено. При клинично проучване при бременни жени с механични сърдечни клапи, получаващи еноксапарин натрий (100 IU/kg два пъти дневно (1 mg/kg два пъти дневно)) с цел понижаване на риска от тромбоемболия, при 2 от 8 жени са се образували тромби, довели до блокиране на клапата, което е довело до смърт на майката и плода. Има отделни постмаркетингови съобщения за клапна тромбоза при бременни жени с механични сърдечни клапи по време на прилагането на еноксапарин натрий за тромбопрофилактика. При бременните жени със сърдечни клапи, протезирани с механична протеза, може да има повишен риск от тромбоемболия.

Старческа възраст

Не се наблюдава тенденция към увеличаване на кървенето при хора в старческа възраст в профилактичния дозов диапазон. Пациентите в старческа възраст (особено пациенти на 80 и повече години) може да са изложени на повишен риск от усложнения, свързани с кървене, в терапевтичния дозов диапазон. Препоръчва се внимателно клинично проследяване и намаляване на дозата при пациенти на възраст над 75 години, лекувани за остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

- При пациенти с бъбречно увреждане е налице увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий, което повишава риска от кървене. При тези пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване като може да се обмисли и биологично проследяване чрез измерване на анти-Ха активността (вж. точки 4.2 и 5.2).
- Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <15 ml/min) поради липса на данни при пази популация, извън показанието предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-30 ml/min), тъй като експозицията на еноксапарин натрий е значително повишена, се препоръчва корекция на дозата в терапевтичния и профилактичния дозов диапазон (вж. точка 4.2).
Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при чернодробно увреждане поради повишен потенциал за кървене. Коригирането на дозата на базата на проследяване на нивата на анти-Ха активността не е надеждно при пациенти с чернодробна цироза и не се препоръчва (вж. точка 5.2)

Ниско телесно тегло

При жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и мъже с ниско телесно тегло (<57 kg), е наблюдавано увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий при профилактични дози (некоригирани според теглото), което може да доведе до по-висок риск от кървене. Поради това, при такива пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване (вж. точка 5.2).

Пациенти със затлъстяване

Пациентите със затлъстяване са с повишен риск от тромбоемболия. Безопасността и ефикасността на профилактичните дози при пациенти със затлъстяване (BMI >30 kg/m$^2$) не са напълно определени и няма консенсус относно коригирането на дозата. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на тромбоемболия.

Хиперкалиемия

Хепарините могат да потиснат надбъбречната секреция на алдостерон, което води до хиперкалиемия (вж. точка 4.8), особено при пациенти със захарен диабет, хронична бъбречна недостатъчност, предшестваща метаболитна ацидоза, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че повишават калия (вж. точка 4.5). Плазмените нива на калий трябва да се следят редовно, особено при пациенти, изложени на риск.

Бензилов алкохол

Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.
Интравенозното приложение на бензилов алкохол се свързва със сериозни нежелани събития и смърт при новородени („Gasping Syndrome“) (вж. точка 4.3). Минималното количество бензилов алкохол, при което може да настъпи токсичност, не е известно. Бензиловият алкохол може също да причини токсични реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст, поради повишен риск от кумулиране.
Големи обеми от лекарствени продукти, които съдържат бензилов алкохол, трябва да се използват с повишено внимание и само ако е необходимо при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане или при бременни жени, поради риска от кумулиране на бензилов алкохол и неговата токсичност (метаболитна ацидоза).

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, в рамките на препоръчителния дозов диапазон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Остра генерализирана екзантематозна пустулоза

Във връзка с лечението с еноксапарин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) с неизвестна честота. Когато се предписва лекарството пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и трябва да бъдат наблюдавани внимателно за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи за тези реакции, прилагането на еноксапарин трябва да бъде спряно незабавно и трябва да се помисли за алтернативно лечение (при необходимост).

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо приложение не се препоръчва

*Лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точка 4.4)*
Препоръчително е, ако няма стриктни показания, лекарствените продукти, повлияващи хемостазата, да се прекратят преди започване на лечение с еноксапарин натрий. Ако комбинацията е показана, еноксапарин натрий трябва да се използва при внимателно клинично и лабораторно проследяване, ако е подходящо. Тук се включват лекарствени продукти като:

- салицилати за системно приложение, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и НСПВС, включително кеторолак,
- други тромболитици (напр. алтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа) и антикоагуланти (вж. точка 4.2).

Съпътстващо приложение с повишено внимание

Следните лекарствени продукти могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при повишено внимание:

- *Други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата, като например*:
  - инхибитори на тромбоцитната агрегация, включително ацетилсалицилова киселина, приложена с антиагрегантна доза (кардиопротекция), клопидогрел,

тиклопидин и гликопротеин IIb/IIIa антагонисти, показани при остър коронарен синдром, поради риск от кървене,
- декстран 40,
- системни глюкокортикоиди.

- *Лекарствени продукти, повишаващи нивата на калий*

Лекарствени продукти, които повишават серумните нива на калий, могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при внимателно клинично и лабораторно наблюдение (вж. точки 4.4 и 4.8).

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

При хора няма данни, че еноксапарин натрий преминава плацентарната бариера по време на втория и третия триместър от бременността. Няма информация за първия триместър. Проучванията при животни не показват данни за фетотоксичност или тератогенност (вж. точка 5.3). Данните при животни показват, че преминаването на еноксапарин натрий през плацентата е минимално.
Еноксапарин натрий трябва да се прилага по време на бременност, само ако е клинично необходимо.
Бременните жени, които получават еноксапарин натрий, трябва да се проследяват внимателно за признаци на кървене или прекомерна антикоагулация и трябва да бъдат предупредени относно риска от кървене. Като цяло наличните данни показват, че няма доказателства за повишен риск от кръвоизлив, тромбоцитопения или остеопороза в сравнение с риска, наблюдаван при жени, които не са бременни, освен този, който се наблюдава при бременни жени с изкуствени сърдечни клапи (вж. точка 4.4).

Ако се планира епидурална анестезия, се препоръчва лечението с еноксапарин натрий да се преустанови преди това (вж. точка 4.4).

Тъй като бензиловият алкохол може да премине през плацентата се препоръчва да се използва лекарствена форма, която не съдържа бензилов алкохол.

Кърмене

Не е известно дали непроменеият еноксапарин се екскретира в кърмата при хора. При плъхове в период на лактация, преминаването на еноксапарин или неговите метаболити в млякото е много ниско. Пероралната абсорбция на еноксапарин натрий е малко вероятна. Inhixa може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Няма клинични данни за еноксапарин натрий по отношение на фертилитета. Проучванията при животни не показват ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Еноксапарин натрий не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Еноксапарин натрий е оценен при повече от 15 000 пациенти, които са приемали еноксапарин натрий в клинични изпитвания. В това число са включени 1776 за профилактика на ДВТ, след ортопедична или коремна операция при пациенти с риск от тромбоемболични усложнения;

1169 за профилактика на ДВТ при консервативно лекувани пациенти с остри заболявания и силно затруднена подвижност; 559 при лечение на дълбока венозна тромбоза със или без белодробна емболия; 1578 при лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец и 10 176 при лечение на остър STEMI.

Схемата на прилагане на еноксапарин натрий по време на тези клинични изпитвания варира в зависимост от показанията. Дозата на еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) подкожно веднъж дневно за профилактика на ДВТ след хирургична операция или при консервативно лекувани пациенти с остри заболявания и силно затруднено движение. При лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) със или без белодробна емболия (БЕ) пациентите, приемащи еноксапарин натрий, са получавали дози от 100 IU/kg (1 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа или 150 IU/kg (1,5 mg/kg) подкожно веднъж дневно. В клиничните изпитвания за лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец са прилагани дози 100 IU/kg (1 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа, а в клиничното проучване за лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента схемата на прилагане на еноксапарин натрий е 3000 IU (30 mg) интравенозен болус, последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа.

Кръвоизливи, тромбоцитопения и тромбоцитоза са най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните изпитвания (вж. точки 4.4 и „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу).

Профилът на безопасност на еноксапарин за продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак е подобен на неговия профил на безопасност при лечение на ДВТ и БЕ.

Във връзка с лечението с еноксапарин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Други нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания и съобщавани по време на постмаркетинговия опит (*показва реакциите от постмаркетинговия опит), са подробно изброени по-долу.
Честотата е определена както следва: много чести (≥ 1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до 1/1000); много редки (<1/10 000) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системо-органен клас, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

*Нарушения на кръвта и лимфната система*
Чести: кръвоизливи, хеморагична анемия*, тромбоцитопения, тромбоцитоза.
Редки: еозинофилия*
Редки: случаи на имуноалергична тромбоцитопения с тромбоза; при някои от тях тромбозата е усложнена с инфаркт на органи или исхемия на крайник (вж. точка 4.4).

*Нарушения на имунната система*
Чести: алергична реакция
Редки: анафилактични/анафилактоидни реакции, включително шок *

*Нарушения на нервната система*
Чести: главоболие*

*Съдови нарушения*
Редки: спинален хематом* (или невроаксиален хематом). Тези реакции са довели до различна степен на неврологично увреждане, включително продължителна или трайна парализа (вж. точка 4.4)

*Хепатобилиарни нарушения*
Много чести: повишение на чернодробните ензими (главно трансаминази > 3 три пъти горната граница на нормата)
Нечести: хепатоцелуларно чернодробно увреждане*,
Редки: холестатично чернодробно увреждане*

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*
Чести: уртикария, пруритус, еритема
Нечести: булозен дерматит
Редки: алопеция*
Редки: кожен васкулит*, кожна некроза*, обичайно възникващи на мястото на инжектиране (тези явления обикновено се предшестват от пурпура или инфилтрирани и болезнени еритематозни плаки).
Възли на мястото на инжектиране* (възпалителни възли, които не са кистозни образувания, изпълнени с еноксапарин). Те се разнасят след няколко дни и не трябва да са причина за прекратяване на лечението.
С неизвестна честота: Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*
Редки: остеопороза* след продължителна терапия (повече от 3 месеца)

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*
Чести: хематом на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, други реакции на мястото на инжектиране (напр. оток, кръвоизлив, свръхчувствителност, възпаление, уплътнение, болка или реакция)
Нечести: локално дразнене; кожна некроза на мястото на инжектиране

*Изследвания*
Редки: хиперкалиемия*(вж. точки 4.4 и 4.5).

Описание на избрани нежелани реакции

*Кръвоизливи*
Те включват масивни кръвоизливи, съобщени при 4,2 % от пациентите (хирургични пациенти). Някои от тези случаи са били летални. При хирургични пациенти хеморагичните усложнения се считат за сериозни, ако (1) кръвоизливът причинява значимо клинично събитие или (2) е придружен от намаляване на хемоглобина ≥ 2 g/dl или трансфузия на 2 или повече единици кръвни продукти. Ретроперитонеалните и вътречерепните кръвоизливи винаги се считат за сериозни.
Както и при другите антикоагуланти, кръвоизлив може да настъпи при наличие на съществуващи рискови фактори като: органични лезии със склонност към кървене, инвазивни процедури или едновременна употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точки 4.4 и 4.5).

| Системо-органен клас | Профилактика при хирургични пациенти | Профилактика при консервативно лекувани пациенти | Лечение при пациенти с ДВТ със или без БЕ | Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | Лечение при пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец | Лечение при пациенти с остър миокарден инфаркт със ST елевация |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* | *Много чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Редки:* **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а] | *Много чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Нечести:* **Вътречерепен кръвоизлив Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести* [б]*:* **Кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Редки:* **Ретроперитонеален кръвоизлив** | *Чести:* **Кръвоизлив** [а]<br><br>*Нечести:* **Вътречерепен кръвоизлив Ретроперитонеален кръвоизлив** |

[а:] като хематом, екхимоза, различна от тази на инжекционното място, раневи хематом, хематурия, епистаксис и стомашно-чревен кръвоизлив.
[б]: честота въз основа на ретроспективно проучване на регистър, включващ 3526 пациенти (вж. точка 5.1)

*Тромбоцитопения и тромбоцитоза (вж. точка 4.4, Проследяване броя на тромбоцитите)*

| Системо-органен клас | Профилактика при хирургични пациенти | Профилактика при консервативно лекувани пациенти | Лечение при пациенти с ДВТ с или без БЕ | Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак | Лечение на пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец | Лечение при пациенти с остър миокарден инфаркт с ST елевация |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* | *Много чести:* **Тромбоцитоза**[б]<br><br>*Чести:* **Тромбоцитопения** | *Нечести:* **Тромбоцитопения** | *Много чести:* **Тромбоцитоза**[б]<br><br>*Чести:* **Тромбоцитопения** | *С неизвестна честота:* **Тромбоцитопения** | *Нечести:* **Тромбоцитопения** | *Чести:* **Тромбоцитоза**[б] **Тромбоцитопения**<br>*Много редки:* **Имуноалергична тромбоцитопения** |

[б:] Повишени тромбоцити >400 G/L

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на еноксапарин натрий при деца не са установени (вж. точка 4.2).
Интравенозното приложение на бензилов алкохол се свързва със сериозни нежелани събития и смърт при новородени („Gasping Syndrome“) (вж. точка 4.3).
Бензиловият алкохол може също така да предизвика токсични реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст до, поради повишен риск от кумулиране (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

Случайното предозиране с еноксапарин натрий след интравенозно, екстракорпорално или подкожно приложение може да доведе до хеморагични усложнения. След перорален прием дори на високи дози, няма вероятност еноксапарин натрий да бъде абсорбиран.

Лечение

Антикоагулантните ефекти до голяма степен могат да бъдат неутрализирани чрез бавно интравенозно инжектиране на протамин. Дозата на протамин зависи от дозата на инжектирания еноксапарин натрий, 1 mg протамин неутрализира антикоагулантния ефект на 100 IU (1 mg) еноксапарин натрий, ако еноксапарин натрий е бил приложен през предходните 8 часа. Инфузия от 0,5 mg протамин за всеки 100 IU (1 mg) еноксапарин натрий може да се приложи, ако еноксапарин натрий е бил приложен повече от 8 часа преди прилагането на протамин, или ако се прецени, че е необходимо да се направи втора доза протамин. 12 часа след инжектирането на еноксапарин натрий може да не се наложи прилагането на протамин. Дори и при високи дози протамин обаче анти-Xa активността на еноксапарин натрий никога не се неутрализира напълно (най-много около 60%) (вж. информацията за предписване на протаминовите соли).

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, хепаринова група. АТС код: B01A B05

Inhixa е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Фармакодинамични ефекти

Еноксапарин натрий е нискомолекулен хепарин (LMWH) със средно молекулно тегло около 4500 далтона, при който антитромбозните и антикоагулантни свойства на стандартния хепарин са разделени. Активното вещество е натриева сол.

В *in vitro* пречистена система, еноксапарин натрий притежава висока анти-Xa активност (приблизително 100 IU/mg) и ниска анти-IIa или антитромбинова активност (приблизително 28 IU/mg), със съотношение 3,6. Тези антикоагулантни свойства се медиират чрез анти-тромбин III (ATIII), което води до антитромбозна активност при хора.

Освен анти-Ха/IIа активност, допълнителни антитромбозни и противовъзпалителни свойства на еноксапарин са били установени при здрави хора и пациенти, както и при неклинични модели. Това включва АТIII-зависимо инхибиране на други коагулационни фактори, като фактор VIIa, индукция на освобождаването на ендогенен инхибитор на пътя на тъканния фактор (TFPI), както и намалено освобождаване на фактора на von Willebrand (VWF) от съдовия ендотел в кръвообращението. Известно е, че тези фактори допринасят за цялостния антитромбозен ефект на еноксапарин натрий.
Когато се използва за профилактика, еноксапарин натрий не повлиява съществено аРТТ. Когато се използва за лечение, аРТТ може да бъде удължено до 1,5-2,2 пъти контролното време при максимална активност.

Клинична ефикасност и безопасност

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест, свързана с хирургична интервенция*

*Разширена профилактика на ВТЕ след ортопедична операция*
В двойносляпо проучване с разширена профилактика при пациенти, подложени на протезиране на тазобедрената става, 179 пациенти без венозна тромбоемболична болест, първоначално лекувани по време на хоспитализацията с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) подкожно, са рандомизирани след изписването на схема с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) (n=90) веднъж дневно, подкожно, или с плацебо (n=89) за период от 3 седмици. Честотата на ДВТ по време на разширена профилактика е значително по-ниска за еноксапарин натрий, в сравнение с плацебо, като не са били съобщени случаи на БЕ. Не е наблюдавано масивно кървене.
Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | Еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно n (%) | Плацебо веднъж дневно подкожно n (%) |
|---|---|---|
| Всички пациенти на разширена профилактика | 90 (100) | 89 (100) |
| Общо ВТЕ (%) | 6 (6,6) | 18 (20,2) |
| • Общо ДВТ (%) | 6 (6,6)* | 18 (20,2) |
| • Проксимална ДВТ (%) | 5 (5,6)# | 7 (8,8) |

*p-стойност спрямо плацебо = 0,008
#p-стойност спрямо плацебо = 0,537

Във второ двойносляпо проучване 262 пациенти без ВТЕ болест, подложени на протезиране на тазобедрената става, първоначално лекувани, по време на хоспитализацията, с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) подкожно, са рандомизирани след изписването на схема с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) (n=131) веднъж дневно, подкожно, или с плацебо (n=131) за период от 3 седмици. Подобно на първото проучване, честотата на ВТЕ по време на разширена профилактика е значително по-ниска за еноксапарин натрий, в сравнение с плацебо, за ВТЕ общо (еноксапарин натрий 21 [16%] спрямо плацебо 45 [34,4%]; p=0,001) и проксимална ДВТ (еноксапарин натрий 8 [6,1%] спрямо плацебо 28 [21,4%]; p=<0,001). Не е открита разлика в случаите на масивно кървене между еноксапарин натрий и групата на плацебо.

*Разширена профилактика на ДВТ след онкологична хирургия*
Двойносляпо, многоцентрово изпитване сравнява четириседмична и едноседмична схема на профилактика с еноксапарин натрий по отношение на безопасност и ефикасност при 332 пациенти, подложени на елективна операция за рак в коремната кухина или таза. Пациентите са получавали еноксапарин натрий (4000 IU (40 mg) подкожно) дневно за 6 до 10 дни и след това са рандомизирани да получават еноксапарин натрий или плацебо за още

21 дни. Извършена е билатерална венография между 25 и 31-ия ден, или по-рано, ако са настъпили симптоми на венозна тромбоемболия. Пациентите са проследени в продължение на три месеца. Профилактиката с еноксапарин натрий за четири седмици след операция за рак на коремната кухина или таза значително намалява честотата на венографски потвърдена тромбоза, в сравнение с профилактика с еноксапарин натрий за една седмица. Честотата на венозна тромбоемболия в края на двойносляпата фаза е съответно 12,0 % (n=20) в плацебо групата и 4,8% (n=8) в групата на еноксапарин натрий; p=0,02. Тази разлика персистира на третия месец [13,8% спрямо 5,5% (n=23 спрямо 9), p=0,01]. Не са наблюдавани разлики в честотата на кървене или други усложнения по време на двойнослепия период или периода на проследяване.

*Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване и намалена подвижност*

В двойносляпо, многоцентрово, паралелногрупово проучване еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) или 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно е сравнен с плацебо при профилактика на ДВТ при консервативно лекувани пациенти с тежко ограничена подвижност по време на остро заболяване (определена като разстояние, изминато пеша <10 метра за ≤3 дни). Това проучване включва пациенти със сърдечна недостатъчност (Клас III или IV по NYHA), остра дихателна недостатъчност или усложнена хронична дихателна недостатъчност и остра инфекция, или остър ревматизъм, ако е свързан с поне един рисков фактор за ВТЕ (възраст ≥75 години, рак, предишна ВТЕ, затлъстяване, варикозни вени, хормонална терапия и хронична сърдечна или дихателна недостатъчност).
Общо 1 102 пациенти са включени в проучването като 1 073 пациенти са лекувани. Лечението е продължило 6 до 14 дни (медиана на продължителност 7 дни). Когато се прилага с доза 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно, еноксапарин натрий намалява значително честотата на ВТЕ в сравнение с плацебо. Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | Еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) веднъж дневно подкожно n (%) | Еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно n (%) | Плацебо n (%) |
|---|---|---|---|
| Всички консервативно лекувани пациенти по време на остро заболяване | 287 (100) | 291(100) | 288 (100) |
| Общо ВТЕ (%) | 43 (15,0) | 16 (5,5)* | 43 (14,9) |
| • Общо ДВТ (%) | 43 (15,0) | 16 (5,5) | 40 (13,9) |
| • Проксимална ДВТ (%) | 13 (4,5) | 5 (1,7) | 14 (4,9) |

ВТЕ = венозни тромбобемболични събития, които включват ДВТ, БЕ и смърт, за която се счита, че има тромбоемболичен произход.
* p-стойност спрямо плацебо = 0,0002

Приблизително 3 месеца след включването, честотата на ВТЕ остава значително по-ниска в групата на лечение с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg), спрямо групата на лечение с плацебо.
Общата честота на кървене и честотата на масивно кървене са съответно 8,6% и 1,1% в групата на плацебо, 11,7% и 0,3% в групата на еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) и 12,6% и 1,7% в групата на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg).

*Лечение на ДВТ със или без белодробна емболия*
В многоцентрово, паралелногрупово проучване 900 пациенти с остра ДВТ на долния крайник със или без БЕ са рандомизирани на стационарно (болнично) лечение с (i) еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно SC, (ii) еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg)

на всеки 12 часа подкожно, или (iii) хепарин интравенозен болус (5000 IU), последвано от продължителна инфузия (прилагана за постигане на аРТТ от 55 до 85 секунди). Общо 900 пациенти са рандомизирани в проучването и всички пациенти са били лекувани. Всички пациенти са получавали също и варфарин натрий (дозата е коригирана в съответствие с протромбиновото време за постигане на INR от 2,0 до 3,0), като приложението е започнало до 72 часа от началото на лечението с еноксапарин натрий или стандартното лечение с хепарин и е продължило 90 дни. Лечението с еноксапарин натрий или стандартното лечение с хепарин е приложено за най-малко 5 дни, докато се постигне прицелна стойност на INR за варфарин натрий. Двете схеми с еноксапарин натрий са еквивалентни на стандартното лечение с хепарин по отношение на намаляването на риска от рецидивираща венозна тромбоемболия (ДВТ и/или БЕ). Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

| | Еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно подкожно n (%) | Еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно подкожно n (%) | Хепарин коригирано въз основа на аРТТ интравенозна терапия n (%) |
|---|---|---|---|
| Всички лекувани пациенти с ДВТ със или без БЕ | 298 (100) | 312 (100) | 290 (100) |
| Общо ВТЕ (%) | 13 (4,4)* | 9 (2,9)* | 12 (4,1) |
| • Само ДВТ (%) | 11 (3,7) | 7 (2,2) | 8 (2,8) |
| • Проксимална ДВТ (%) | 9 (3,0) | 6 (1,9) | 7 (2,4) |
| • БЕ (%) | 2 (0,7) | 2 (0,6) | 4 (1,4) |

ВТЕ = венозно тромбоемболично събитие (ДВТ и/или БЕ)
*95% доверителни интервали за разликите в лечението за общите събития на ВТЕ са:
- еноксапарин натрий веднъж дневно спрямо хепарин (-3,0 до 3,5)
- еноксапарин натрий на 12 часа спрямо хепарин (-4,2 до 1,7).

Честотата на масивно кървене е съответно 1,7% в групата на еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно, 1,3% в групата на еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно и 2,1% в групата на хепарин.

*Продължително лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ ) и предотвратяване на повторната им поява при пациенти с активен рак*

При клинични изпитвания с ограничен брой пациенти съобщаваните честоти на поява на рецидивиращ ВТЕ при пациенти, лекувани с еноксапарин, прилаган веднъж или два пъти дневно в продължение на 3 до 6 месеца, изглеждат сравними с тези с варфарин.

Ефективността в реални условия е оценена в кохорта от 4451 пациенти със симптоматична ВТЕ и активен рак от мултинационалния регистър RIETE на пациенти с ВТЕ и други тромботични състояния. 3526 пациенти са получавали подкожно еноксапарин до 6 месеца и 925 пациенти са получавали тинзапарин или далтепарин подкожно. Сред 3526 пациенти, получаващи лечение с еноксапарин, 891 пациенти са лекувани с 1,5 mg/kg веднъж дневно като начална терапия и е прилаганопродължително лечение до 6 месеца (само веднъж дневно), 1854 пациенти са получавали първоначалнасхема 1,0 mg/kg два пъти дневно и продължително лечение до 6 месеца (два пъти дневно самостоятелно) и 687 пациенти са получавали 1,0 mg/kg два пъти дневно като първоначално лечение, последвано от 1,5 mg/kg веднъж дневно (два пъти дневно-веднъж дневно) като продължително лечение до 6 месеца. Средната продължителност и медианата на продължителността на лечението до промяна на

схемата са съответно 17 дни и 8 дни. Няма значителна разлика по отношение на честотата на рецидив на ВТЕ между двете групи на лечение (вж. таблицата), като еноксапарин отговаря на предварително определения критерий за неинфериорност 1,5 (HR, коригиран със съответните ковариати 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Няма статистически значима разлика между двете групи на лечение по отношение на относителния риск от масивен (фатален или нефатален) кръвоизлив и смърт поради всякакви причини (вж. таблицата).

**Таблица. Резултати за ефикасност и безопасност в проучването RIETECAT**

| **Резултат** | **Еноксапарин n=3526** | **Други НМХ n=925** | **Коригирани коефициенти на риск за еноксапарин/други НМХ [95% доверителен интервал]** |
|---|---|---|---|
| Рецидиви на ВТЕ | 70 (2,0%) | 23 (2,5%) | 0,817, [0,499-1,336] |
| Масивен кръвоизлив | 111 (3,1%) | 18 (1,9%) | 1,522, [0,899-2,577] |
| Немасивен кръвоизлив | 87 (2,5%) | 24 (2,6%) | 0,881, [0,550-1,410] |
| Обща смърт | 666 (18,9%) | 157 (17,0%) | 0,974, [0,813-1,165] |

По-долу е предоставен преглед на резултатите по схема на лечение, използвана в проучването RIETECAT сред пациентите, завършили 6-месечно лечение:

**Таблица. Резултати за период от 6-месеца при пациенти, завършили 6-месечно лечение, по различни схеми**

| **Резултат N (%) (95% CI)** | **Еноксапарин, всички схеми** | **Еноксапарин, всички схеми** | | | | | **НМХ разрешен за употреба в ЕС** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Еноксапарин, всички схеми** | **Еноксапарин веднъж дневно** | **Еноксапарин два пъти дневно** | **Еноксапарин два пъти дневно към веднъж дневно** | **Еноксапарин веднъж дневно към два пъти дневно** | **Еноксапарин, повече от едно преминаване** | |
| | N=1432 | N=444 | N=529 | N=406 | N=14 | N=39 | N=428 |
| Рецидиви на ВТЕ | 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%) |
| Масивен кръвоизлив (фатален или нефатален) | 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%) |
| Немасивни кръвоизливи с клинично значение | 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%) |
| Смърт поради | 666 (46,5%) | 175 (39,4%) | 323 (61,1%) | 146 (36,0%) | 6 (42,9%) | 16 (41,0%) | 157 (36,7%) |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| всякакви причини | (43,9%-49,1%) | (34,9%-44,0%) | (56,9%-65,2%) | (31,3%-40,6%) | (13,2%-72,5%) | (24,9%-57,2%) | (32,1%-41,3%) |
| Фатална БЕ или смърт, свързана с фатален кръвоизлив | 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%) |
| *Всички данни с 95% CI | | | | | | | |

*Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST сегмента*

В голямо многоцентрово проучване 3 171 пациенти, включени в острата фаза на нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец са рандомизирани да получават в комбинация с ацетилсалицилова киселина (100 до 325 mg веднъж дневно) еноксапарин натрий подкожно 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа или нефракциониран хепарин интравенозно, коригиран въз основа на aPTT. Пациентите са лекувани в болница за минимум 2 дни и максимум 8 дни, до постигане на клинично стабилизиране, реваскуларизационни процедури или изписване от болница. Пациентите са проследявани в продължение на 30 дни. В сравнение с хепарин, еноксапарин натрий значително намалява комбинираната честота на стенокардия, миокарден инфаркт и смърт, с намаление от 19,8 на 16,6% (16,2% намаление на относителния риск) на 14-ия ден. Това намаляване на комбинираната честота се поддържа след 30 дни (от 23,3 на 19,8%; намаление на относителния риск с 15%).
Няма значими разлики в честотата на масивни кръвоизливи, въпреки по-голямата честота на кръвоизлив на мястото на подкожно инжектиране.

*Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента*

В голямо многоцентрово проучване 20 479 пациенти със STEMI, подходящи за фибринолитична терапия, са рандомизирани да получават еноксапарин натрий като единичен интравенозен болус 3000 IU (30 mg) плюс подкожна инжекция 100 IU/kg (1 mg/kg), последвана от подкожна инжекция на 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа или нефракциониран хепарин интравенозно, коригиран въз основа на aPTT, в продължение на 48 часа. Всички пациенти са лекувани също и с ацетилсалицилова киселина за минимум 30 дни. Стратегията за дозиране на еноксапарин натрий е коригирана при няколко пациенти с тежко бъбречно увреждане и при хора в старческа възраст най-малко 75 години. Подкожните инжекции на еноксапарин натрий са прилагани до изписване от болница или за максимален период от осем дни (което настъпи първо).
4716 пациенти са били подложени на перкутанна коронарна интервенция (PCI) като са получавали антитромбозна терапия със заслепен изпитван лекарствен продукт. Ето защо при пациентите на еноксапарин натрий PCI трябва да се извърши на фона на прилагане на еноксапарин натрий (без смяна) по схемата, установена в предишните проучвания, т.е. без прилагане на допълнителна доза, ако последното подкожно приложение е извършено по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, и с интравенозен болус 30 IU/ kg (0,3 mg/kg) еноксапарин натрий, ако последното подкожно приложение е извършено повече от 8 часа преди раздуването на балона.
Еноксапарин натрий, в сравнение с нефракциониран хепарин, значително намалява честотата на първичната крайна точка, която е съставна от смърт по всякаква причина, или миокарден реинфаркт в първите 30 дни след рандомизацията [9,9% в групата на еноксапарин натрий, спрямо 12,0% в групата на нефракциониран хепарин], с намаление на относителния риск със 17% ($p<0,001$).
Ползите от лечението с еноксапарин натрий, видими за редица резултати за ефикасност, настъпват на 48-ия час, когато е налице намаление с 35% на относителния риск от миокарден реинфаркт, в сравнение с лечението с нефракциониран хепарин ($p<0,001$).
Благоприятният ефект на еноксапарин натрий по отношение на първичната крайна точка се наблюдава във всички основни подгрупи, включително възраст, пол, локализация на инфаркта, анамнеза за диабет, анамнеза за предишен миокарден инфаркт, вид на приложения фибринолитик и време до лечение с изпитвания лекарствен продукт.

Наблюдава се значима полза от лечението с еноксапарин натрий, в сравнение с нефракциониран хепарин, при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция в рамките на 30 дни след рандомизацията (намаление на относителния риск с 23%), или които са лекувани консервативно (намаление на относителния риск с 15%, p=0,27 за взаимодействие).
Честотата на 30-дневната съставна крайна точка от смърт, миокарден реинфаркт или вътречерепен кръвоизлив (мярка за нетната клинична полза) е значимо по-ниска (p<0,0001) в групата на еноксапарин натрий (10,1%), в сравнение с групата на хепарин (12,2%), което представлява намаление на относителния риск със 17% в полза на лечението с еноксапарин натрий.
Честотата на масивно кървене на 30-ия ден е значително по-висока (p<0,0001) в групата на еноксапарин натрий (2,1%) спрямо групата на хепарин (1,4%). Наблюдавана е по-висока честота на стомашно-чревен кръвоизлив в групата на еноксапарин натрий (0,5%), в сравнение с групата на хепарин (0,1%), докато честотата на вътречерепен кръвоизлив е сходна в двете групи (0,8% с еноксапарин натрий спрямо 0,7% с хепарин).
Благоприятният ефект на еноксапарин натрий върху първичната крайна точка, наблюдаван по време на първите 30 дни се запазва за 12-месечния период на наблюдение.

*Чернодробно увреждане*

На базата на литературни данни, употребата на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) при пациенти с цироза (Child-Pugh клас B-C) изглежда е безопасна и ефективна за предотвратяване на тромбоза на порталната вена. Трябва да се отбележи, че литературните проучвания може да имат ограничения. Необходимо е повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане, тъй като тези пациенти имат повишен потенциал за кървене (вж. точка 4.4) и не са провеждани официални проучвания за установяване на дозата при пациенти с цироза (Child-Pugh клас A, B или C).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Общи характеристики

Фармакокинетичните показатели на еноксапарин натрий са изследвани предимно по отношение на времевата крива на плазмената анти-Xa активност, а също и на анти-IIa активността, при препоръчителните дозови интервали след еднократно и многократно подкожно приложение и след еднократно интравенозно приложение. Количественото определяне на анти-Xa и анти-IIa фармакокинетичното действие е извършено по валидирани амидолитични методи.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на еноксапарин натрий след подкожно инжектиране е приблизително 100% въз основа на анти-Xa активността.

Могат да се използват различни дози, състави и схеми на прилагане.
Средната максимална плазмена анти-Xa активност се наблюдава 3 до 5 часа след подкожно инжектиране и достига приблизително 0,2, 0,4, 1,0 и 1,3 анти-Xa IU/ml след еднократно подкожно приложение на дози съответно 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg и 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg и 1,5 mg/kg).

Интравенозен болус 3000 IU (30 mg), последвано непосредствено от 100 IU/kg (1 mg/kg) подкожно на всеки 12 часа осигурява начално максимално ниво на анти-Xa активност 1,16 IU/ml (n=16) и средна експозиция, съответстваща на 88% от нивата в стационарно състояние. Стационарно състояние се достига на втория ден от лечението.

След многократно подкожно приложение по схеми 4000 IU (40 mg) веднъж дневно и 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно при здрави доброволци, стационарно състояние се достига на 2-ия ден, със средно съотношение на експозицията около 15% по-високо от това

след единична доза. След многократно подкожно приложение по схема 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно, стационарно състояние се достига от 3-ия до 4-ия ден, със средна експозиция около 65% по-висока от тази след единична доза и средни максимални и най-ниски нива на анти-Ха активност съответно 1,2 и 0,52 IU/ml.

Инжекционен обем и доза с концентрация в диапазона 100-200 mg/ml не повлияват фармакокинетичните параметри при здрави доброволци.
Фармакокинетиката на еноксапарин натрий изглежда линейна в рамките на препоръчителния дозов диапазон. Интра- и интериндивидуалната вариабилност при пациентите е ниска. Не се наблюдава кумулиране след многократно подкожно приложение.

Плазмената анти-IIa активност след подкожно приложение е около десет пъти по-ниска от анти-Ха активността. Средна максимална анти-IIa активност се наблюдава приблизително 3 до 4 часа след подкожно инжектиране и достига 0,13 IU/ml и 0,19 IU/ml след многократно прилагане съответно на 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно и 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно.

Разпределение

Обемът на разпределение на анти-Ха активността на еноксапарин натрий е около 4,3 литра и е близък до обема на кръвта.

Биотрансформация

Еноксапарин натрий се метаболизира предимно в черния дроб посредством десулфатиране и/или деполимеризация до по-нискомолекулни частици със силно намален биологичен потенциал.

Елиминиране

Еноксапарин натрий е препарат с нисък клирънс със среден анти-Ха плазмен клирънс от 0,74 l/h след интравенозна инфузия на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) за 6 часа.
Елиминирането изглежда протича в една фаза, с полуживот около 5 часа след единична подкожно доза до около 7 часа след многократно прилагане.
Бъбречният клирънс на активните фрагменти представлява около 10% от приложената доза и общата бъбречна екскреция на активните и неактивните фрагменти е 40% от дозата.

Специални популации

*Старческа възраст*
Въз основа на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ, кинетичният профил на еноксапарин натрий не се различава при лица в старческа възраст, в сравнение с по-млади индивиди в случаите, когато бъбречната функция е нормална. Тъй като обаче, се знае че бъбречната функция намалява с възрастта, пациентите в старческа възраст могат да имат намалено елиминиране на еноксапарин натрий (вж. точки 4.2 и 4.4).

*Чернодробно увреждане*
В едно проучване, проведено при пациенти с напреднала цироза, лекувани с еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно, намаляването на максималната анти-Ха активност е свързано с увеличаване на тежестта на чернодробното увреждане (оценено чрез категориите по Child-Pugh). Това намаление се дължи главно на намаляване на нивото на ATIII като вторична проява на намалена синтеза на ATIII при пациенти с чернодробно увреждане.

*Бъбречно увреждане*
Наблюдава се линейна връзка между анти-Ха плазмения клирънс и креатининовия клирънс в стационарно състояние, което показва намален клирънс на еноксапарин натрий при пациенти с намалена бъбречна функция. Експозицията, свързана с анти-Ха активността, представена чрез AUC в стационарно състояние, е незначително повишена при леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) и умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) бъбречно увреждане след многократно

подкожно приложение на дози от 4000 IU (40 mg) веднъж дневно. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min), AUC в стационарно състояние е значително повишена, средно с 65% след многократно подкожно прилагане на дози от 4000 IU (40 mg) веднъж дневно (вж. точки 4.2. и 4.4).

*Хемодиализа*
Фармакокинетиката на еноксапарин натрий изглежда сходна с тази при контролната популация след единична интравенозна доза от 25 IU, 50 IU или 100 IU/kg (0,25, 0,50 или 1,0 mg/kg), но AUC е два пъти по-голяма от тази при контролната популация.

*Тегло*
След многократно подкожно приложение на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно, средната AUC за анти-Ха активността е незначително по-голяма в стационарно състояние при здрави доброволци със затлъстяване (BMI 30-48 kg/m$^2$), в сравнение с контролна група индивиди без затлъстяване, докато нивото на максималната плазмена анти-Ха активност не се повишава. При затлъстели индивиди при подкожно приложение е налице по-нисък клирънс, коригиран според теглото.

Установено е, че когато се прилага некоригирана според теглото доза, след единична подкожна доза от 4000 IU (40 mg), експозицията, свързана с анти-Ха активността, е с 52% по-висока при жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и с 27% по-висока при мъже с ниско телесно тегло (<57 kg) в сравнение с контролна група индивиди с нормално телесно тегло (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между еноксапарин натрий и тромболитици, когато се прилагат едновременно.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Освен антикоагулантните ефекти на еноксапарин натрий, няма данни за нежелани реакции при 15 mg/kg/ден в хода на 13-седмични проучвания за токсичност при подкожно приложение при плъхове и кучета и при 10 mg/kg/ден при 26-седмични проучвания за токсичност при подкожно и интравенозно приложение при плъхове и маймуни.

Еноксапарин натрий не е показал мутагенност при *in vitro* тестове, включително теста на Ames, тест за мутации в миши лимфомни клетки и няма кластогенно действие въз основа на *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити, както и при *in vivo* тест за хромозомни аберации в костен мозък на плъхове.

Проучвания, проведени при бременни плъхове и зайци с еноксапарин натрий със подкожни дози до 30 mg/kg/ден не показват данни за тератогенни ефекти или фетотоксичност. Доказано е, че еноксапарин натрий не повлиява фертилитета или репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при подкожни дози до 20 mg/kg/ден.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Бензилов алкохол
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

SC инжекция

Да не се смесва с други лекарствени продукти.

Интравенозна (болус) инжекция (само при остър миокарден инфаркт с ST-елевация)

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

## 6.3 Срок на годност

3 години

След първоначално отваряне

Химичната и физичната стабилност в периода на използване са установени за 28 дни при $25^0$C.
От микробиологична гледна точка, след отваряне лекарственият продукт може да бъде съхраняван най-много 28 дни при температура под $25^0$C. Други периоди и условия на съхранение са отговорност на потребителя.

След разреждане с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза във вода за инжекции.

Химичната и физичната стабилност в периода на използване са установени за 8 часа при $25^0$C.
От микробиологична гледна точка, освен ако методът на разреждане изключва риск от микробно замърсяване, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. Ако не бъде използван незабавно, периодът на използване и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да не се замразява.
За условия на съхранение след първоначално отваряне и разреждане на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ml разтвор в прозрачен флакон от безцветно стъкло тип I, затворен с гумена запушалка, и бял капачка от алуминий-пластмаса в картонена кутия.

Опаковки от 1 или 5 флакона, съдържащи 10 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Еноксапарин натрий може да се прилага безопасно с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% инжекционен разтвор на глюкоза (вж. точка 4.2).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам

Нидерландия

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15/09/2016
Дата на последно подновяване: 26/08/2021

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd.
No. 19, Gaoxinzhongyi Road, Hi-tech Industrial Park,
Nanshan District,
Shenzhen City,
Guangdong Province,
518057, Китайска народна република

Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Group Co., Ltd.
No. 1 Rongtian Road, Kengzi Sub-district
Pingshan District, Shenzhen
518122, Китайска народна република

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Варшава
Полша

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР*)***

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:
- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**

**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

**А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ (опаковки от 1, 2, 6, 10, 20, 50 или 90)**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhixa 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
еноксапарин натрий

## 2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка (0,2 ml) съдържа 2 000 IU (20 mg) еноксапарин натрий.

## 3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вода за инжекции.

## 4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка
2 предварително напълнени спринцовки
6 предварително напълнени спринцовки
10 предварително напълнени спринцовки
20 предварително напълнени спринцовки
50 предварително напълнени спринцовки
2 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
6 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
10 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
20 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
50 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
90 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
6 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
10 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
20 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
2 предварително напълнени спринцовки с UltraSafe Passive предпазител на иглата
6 предварително напълнени спринцовки с UltraSafe Passive предпазител на иглата

## 5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно, интравенозно приложение
Екстракорпорално приложение (в диализна кръвна линия)

## 6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

## 7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

## 8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Разреденият разтвор трябва да се използва в рамките на 8 часа.

## 9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.
Да не се замразява.

## 10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

## 11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам
Нидерландия

## 12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1132/021
EU/1/16/1132/001
EU/1/16/1132/033
EU/1/16/1132/002
EU/1/16/1132/064
EU/1/16/1132/011
EU/1/16/1132/034
EU/1/16/1132/012
EU/1/16/1132/023
EU/1/16/1132/065
EU/1/16/1132/051
EU/1/16/1132/085
EU/1/16/1132/090
EU/1/16/1132/095
EU/1/16/1132/053
EU/1/16/1132/054
EU/1/16/1132/117

## 13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

## 14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## 15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

## 16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Inhixa 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml

## 17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

## 18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Inhixa 2,000 IU (20 mg)/0,2 ml инжекция
еноксапарин натрий
s.c., i.v. и екстракорпорално приложение

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Techdow

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Inhixa 2,000 IU (20 mg)/0,2 ml инжекция
еноксапарин натрий
s.c., i.v. и екстракорпорално приложение

## 2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

## 3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

## 4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

## 5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

## 6. ДРУГО

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ (опаковки от 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 или 90)**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhixa 4000 IU (40 mg)/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
еноксапарин натрий

## 2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка (0,4 ml) съдържа 4 000 IU (40 mg) еноксапарин натрий.

## 3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вода за инжекции.

## 4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
2 предварително напълнени спринцовки
5 предварително напълнени спринцовки
6 предварително напълнени спринцовки
10 предварително напълнени спринцовки
20 предварително напълнени спринцовки
30 предварително напълнени спринцовки
50 предварително напълнени спринцовки
2 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
5 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
6 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
10 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
20 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
30 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
50 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
90 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
6 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
2 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
10 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
20 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
50 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
2 предварително напълнени спринцовки с UltraSafe Passive предпазител на иглата
6 предварително напълнени спринцовки с UltraSafe Passive предпазител на иглата

## 5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно, интравенозно приложение
Екстракорпорално приложение (в диализна кръвна линия)

## 6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

## 7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

## 8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Разреденият разтвор трябва да се използва в рамките на 8 часа.

## 9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.
Да не се замразява.

## 10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

## 11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам
Нидерландия

## 12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1132/003
EU/1/16/1132/066
EU/1/16/1132/035
EU/1/16/1132/004
EU/1/16/1132/116
EU/1/16/1132/043
EU/1/16/1132/068
EU/1/16/1132/013
EU/1/16/1132/067
EU/1/16/1132/036
EU/1/16/1132/014
EU/1/16/1132/024
EU/1/16/1132/044
EU/1/16/1132/025
EU/1/16/1132/052
EU/1/16/1132/096
EU/1/16/1132/086
EU/1/16/1132/091
EU/1/16/1132/097

EU/1/16/1132/098
EU/1/16/1132/055
EU/1/16/1132/056

## 13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

## 14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## 15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

## 16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Inhixa 4000 IU (40 mg)/0,4 ml

## 17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

## 18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Inhixa 4000 IU (40 mg)/0,4 ml инжекция
еноксапарин натрий
s.c., i,v, и екстракорпорално приложение

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Techdow

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Inhixa 4000 IU (40 mg)/0,4 ml инжекция
еноксапарин натрий
s.c., i,v, и екстракорпорално приложение

## 2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

## 3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

## 4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

## 5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

## 6. ДРУГО

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ (опаковки от 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 или 50)**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhixa 6000 IU (60 mg)/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
еноксапарин натрий

## 2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка (0,6 ml) съдържа 6 000 IU (60 mg) еноксапарин натрий.

## 3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вода за инжекции.

## 4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
2 предварително напълнени спринцовки
6 предварително напълнени спринцовки
10 предварително напълнени спринцовки
12 предварително напълнени спринцовки
20 предварително напълнени спринцовки
24 предварително напълнени спринцовки
30 предварително напълнени спринцовки
50 предварително напълнени спринцовки
2 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
6 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
10 предварително напълнени спринцовки предпазител на иглата
12 предварително напълнени спринцовки предпазно устройство срещу
20 предварително напълнени спринцовки предпазно устройство срещу
24 предварително напълнени спринцовки предпазно устройство срещу
30 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
50 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
6 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
10 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
12 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
20 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
24 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
50 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
2 предварително напълнени спринцовки с UltraSafe Passive предпазител на иглата
10 предварително напълнени спринцовки с UltraSafe Passive предпазител на иглата

## 5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно, интравенозно приложение

Екстракорпорално приложение (в диализна кръвна линия)

## 6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

## 7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

## 8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Разреденият разтвор трябва да се използва в рамките на 8 часа.

## 9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.
Да не се замразява.

## 10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

## 11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам
Нидерландия

## 12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1132/005
EU/1/16/1132/037
EU/1/16/1132/006
EU/1/16/1132/045
EU/1/16/1132/083
EU/1/16/1132/015
EU/1/16/1132/038
EU/1/16/1132/016
EU/1/16/1132/026
EU/1/16/1132/027
EU/1/16/1132/028
EU/1/16/1132/046
EU/1/16/1132/111
EU/1/16/1132/087
EU/1/16/1132/092
EU/1/16/1132/099
EU/1/16/1132/100

EU/1/16/1132/101
EU/1/16/1132/102
EU/1/16/1132/057
EU/1/16/1132/058
EU/1/16/1132/118
EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

## 13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

## 14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## 15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

## 16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Inhixa 6000 IU (60 mg)/0,6 ml

## 17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

## 18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Inhixa 6000 IU (60 mg)/0,6 ml инжекция
еноксапарин натрий
s.c., i.v. и екстракорпорално приложение

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Techdow

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Inhixa 6000 IU (60 mg)/0,6 ml инжекция
еноксапарин натрий
s.c., i.v. и екстракорпорално приложение

## 2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

## 3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

## 4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

## 5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

## 6. ДРУГО

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ (опаковки от 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 или 50)**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhixa 8000 IU (80 mg)/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
еноксапарин натрий

## 2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка (0,8 ml) съдържа 8 000 IU (80 mg) еноксапарин натрий

## 3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вода за инжекции.

## 4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
2 предварително напълнени спринцовки
6 предварително напълнени спринцовки
10 предварително напълнени спринцовки
12 предварително напълнени спринцовки
20 предварително напълнени спринцовки
24 предварително напълнени спринцовки
30 предварително напълнени спринцовки
50 предварително напълнени спринцовки
2 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
6 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
10 предварително напълнени спринцовки предпазно устройство срещу
12 предварително напълнени спринцовки предпазно устройство срещу
20 предварително напълнени спринцовки предпазно устройство срещу
24 предварително напълнени спринцовки предпазно устройство срещу
30 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
50 предварително напълнени спринцовки предпазно устройство срещу
6 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
10 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
12 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
20 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
24 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
50 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
2 предварително напълнени спринцовки с UltraSafe Passive предпазител на иглата
10 предварително напълнени спринцовки с UltraSafe Passive предпазител на иглата

## 5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно, интравенозно приложение

Екстракорпорално приложение (в диализна кръвна линия)

## 6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

## 7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

## 8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Разреденият разтвор трябва да се използва в рамките на 8 часа.

## 9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.
Да не се замразява.

## 10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

## 11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам
Нидерландия

## 12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1132/007
EU/1/16/1132/039
EU/1/16/1132/008
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029
EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093
EU/1/16/1132/103
EU/1/16/1132/104

EU/1/16/1132/105
EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

## 13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

## 14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## 15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

## 16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Inhixa 8000 IU (80 mg)/0,8 ml

## 17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

## 18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Inhixa 8000 IU (80 mg)/0,8 ml инжекция
еноксапарин натрий
s.c., i.v. и екстракорпорално приложение

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Techdow

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Inhixa 8000 IU (80 mg)/0,8 ml инжекция
еноксапарин натрий
s.c., i.v. и екстракорпорално приложение

## 2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

## 3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

## 4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

## 5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

## 6. ДРУГО

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ (опаковки от 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 или 90)**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
еноксапарин натрий

## 2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка (1 ml) съдържа 10 000 IU (100 mg) еноксапарин натрий.

## 3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вода за инжекции.

## 4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
2 предварително напълнени спринцовки
6 предварително напълнени спринцовки
10 предварително напълнени спринцовки
12 предварително напълнени спринцовки
20 предварително напълнени спринцовки
24 предварително напълнени спринцовки
30 предварително напълнени спринцовки
50 предварително напълнени спринцовки
90 предварително напълнени спринцовки
2 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
6 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
10 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
12 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
20 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
24 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
30 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
50 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
6 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
10 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
12 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
20 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
24 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
50 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
2 предварително напълнени спринцовки с UltraSafe Passive предпазител на иглата
10 предварително напълнени спринцовки с UltraSafe Passive предпазител на иглата

## 5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно, интравенозно приложение
Екстракорпорално приложение (в диализна кръвна линия)

## 6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

## 7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

## 8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Разреденият разтвор трябва да се използва в рамките на 8 часа.

## 9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25 °C.
Да не се замразява.

## 10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

## 11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам
Нидерландия

## 12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/032
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/115
EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094

EU/1/16/1132/107
EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

## 13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

## 14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## 15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

## 16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml

## 17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

## 18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Inhixa 10000 IU (100 mg)/1 ml инжекция
еноксапарин натрий
s.c., i.v. и екстракорпорално приложение

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Techdow

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml инжекция
еноксапарин натрий
s.c., i.v. и екстракорпорално приложение

## 2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

## 3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

## 4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

## 5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

## 6. ДРУГО

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ (опаковки от 2, 10 или 30)**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
еноксапарин натрий

## 2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка (0,8 ml) съдържа 12 000 IU (120 mg) еноксапарин натрий.

## 3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вода за инжекции.

## 4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
2 предварително напълнени спринцовки
10 предварително напълнени спринцовки
30 предварително напълнени спринцовки
10 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
30 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата

## 5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно, интравенозно приложение
Екстракорпорално приложение (в диализна кръвна линия)

## 6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

## 7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

## 8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Разреденият разтвор трябва да се използва в рамките на 8 часа.

## 9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.
Да не се замразява.

## 10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

## 11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам
Нидерландия

## 12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1132/069
EU/1/16/1132/076
EU/1/16/1132/075
EU/1/16/1132/077
EU/1/16/1132/073

## 13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

## 14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

## 15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

## 16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml

## 17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

## 18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Inhixa 12000 IU (120 mg)/0,8 ml инжекция
еноксапарин натрий
s.c., i.v. и екстракорпорално приложение

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Techdow

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml инжекция
еноксапарин натрий
s.c., i.v. и екстракорпорално приложение

## 2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

## 3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

## 4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

## 5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

## 6. ДРУГО

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ (опаковки от 2, 10 или 30)**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
еноксапарин натрий

## 2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка (1 ml) съдържа 15 000 IU (150 mg) еноксапарин натрий.

## 3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вода за инжекции.

## 4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
2 предварително напълнени спринцовки
10 предварително напълнени спринцовки
30 предварително напълнени спринцовки
10 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
30 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата

## 5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно, интравенозно приложение
Екстракорпорално приложение (в диализна кръвна линия)

## 6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

## 7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

## 8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Разреденият разтвор трябва да се използва в рамките на 8 часа.

## 9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.
Да не се замразява.

## 10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

## 11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам
Нидерландия

## 12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/080
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/070

## 13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

## 14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

## 15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

## 16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/ml

## 17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

## 18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Inhixa 15000 IU (150 mg)/1 ml инжекция
еноксапарин натрий
s.c., i.v. и екстракорпорално приложение

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Techdow

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml инжекция
еноксапарин натрий
s.c., i.v. и екстракорпорално приложение

## 2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

## 3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

## 4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

## 5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

## 6. ДРУГО

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА НА МНОГОДОЗОВ КОНТЕЙНЕР**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhixa 30 000 IU (300 mg)/3 ml инжекционен разтвор в многодозов контейнер
еноксапарин натрий

## 2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа 10 000 IU (100 mg) еноксапарин натрий.
Всеки флакон (3 ml) съдържа 30 000 IU (300 mg) еноксапарин натрий.

## 3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Бензилов алкохол (вижте листовката за допълнителна информация)
Вода за инжекции.

## 4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 флакон

## 5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно, интравенозно приложение
Екстракорпорално приложение (в диализна кръвна линия)

## 6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

## 7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

## 8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Съдържанието на многодозовия флакон трябва да се използва в рамките на 28 дни след отварянето.

## 9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.
Да не се замразява.

## 10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

## 11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам
Нидерландия

## 12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1132/071

## 13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

## 14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

## 15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

## 16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Inhixa 30 000 IU (300 mg)/3 ml

## 17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

## 18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**МНОГОДОЗОВИ КОНТЕЙНЕР**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Inhixa 30 000 IU (300 mg)/3 ml инжекционен разтвор в многодозов контейнер
еноксапарин натрий
s.c., i.v. и екстракорпорално приложение

## 2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

## 3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

## 4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

## 5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

## 6. ДРУГО

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА НА МНОГОДОЗОВ КОНТЕЙНЕР**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml инжекционен разтвор в многодозов контейнер
еноксапарин натрий

## 2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа 10 000 IU (100 mg) еноксапарин натрий.
Всеки флакон (5 ml) съдържа 50 000 IU (500 mg) еноксапарин натрий.

## 3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Бензилов алкохол (вижте листовката за допълнителна информация)
Вода за инжекции

## 4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
5 флакона

## 5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно, интравенозно приложение
Екстракорпорално приложение (в диализна кръвна линия)

## 6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

## 7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

## 8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Съдържанието на многодозовия флакон трябва да се използва в рамките на 28 дни след отваряне.

## 9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.
Да не се замразява.

## 10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

## 11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам
Нидерландия

## 12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1132/072

## 13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

## 14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

## 15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

## 16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml

## 17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

## 18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**МНОГОДОЗОВИ КОНТЕЙНЕР**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml инжекционен разтвор в многодозов контейнер
еноксапарин натрий
s.c., i.v. и екстракорпорално приложение

## 2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

## 3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

## 4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

## 5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

## 6. ДРУГО

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА НА МНОГОДОЗОВ КОНТЕЙНЕР**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhixa 100 000 IU (1000 mg)/10 ml инжекционен разтвор в многодозов контейнер
еноксапарин натрий

## 2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа 10 000 IU (100 mg) еноксапарин натрий.
Един флакон (10 ml) съдържа 100 000 IU (1000 mg) еноксапарин натрий.

## 3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Бензилов алкохол (вижте листовката за допълнителна информация)
Вода за инжекции

## 4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 флакон
5 флакона

## 5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно, интравенозно приложение
Екстракорпорално приложение (в диализна кръвна линия)

## 6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

## 7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

## 8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Съдържанието на многодозовия флакон трябва да се използва в рамките на 28 дни след отваряне.

## 9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.
Да не се замразява.

## 10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

## 11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам
Нидерландия

## 12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

## 13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

## 14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

## 15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

## 16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Inhixa 100 000 IU (1000 mg)/10 ml

## 17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

## 18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**МНОГОДОЗОВИ КОНТЕЙНЕР**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Inhixa 100 000 IU (100 mg)/10 ml инжекционен разтвор в многодозов контейнер
еноксапарин натрий
s.c., i.v. и екстракорпорално приложение

## 2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

## 3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

## 4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

## 5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

## 6. ДРУГО

## В. ЛИСТОВКА

**Листовка: информация за потребителя**

**Inhixa 2000 IU (20 mg)/0,2 ml инжекционен разтвор**
**Inhixa 4000 IU (40 mg)/0,4 ml инжекционен разтвор**
**Inhixa 6000 IU (60 mg)/0,6 ml инжекционен разтвор**
**Inhixa 8000 IU (80 mg)/0,8 ml инжекционен разтвор**
**Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml инжекционен разтвор**
еноксапарин натрий (enoxaparin sodium)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Inhixa и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Inhixa
3. Как да приемате Inhixa
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Inhixa
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация


## 1. Какво представлява Inhixa и за какво се използва

Inhixa съдържа активно вещество, наречено еноксапарин натрий, което е нискомолекулекулен хепарини (НМХ).

Inhixa действа по два начина:
1) Спира нарастването на съществуващи тромби. Това спомага организмът да ги разруши и предотвратява увреждания
2) Предотвратява образуването на кръвни съсиреци в кръвта.

Inhixa може да се използва за:
- Лечение на кръвни съсиреци, които са в кръвта
- Предотвратяване образуването на съсиреци в кръвта в следните случаи:
  - преди и след операция
  - когато имате остро заболяване и сте в период на ограничена подвижност
  - Ако сте имали кръвен съсирек поради рак, за да предотвратите по-нататъшно образуване на съсиреци.
  - когато имате нестабилна стенокардия (състояние, при което недостатъчно количество кръв стига до сърцето ви)
  - след инфаркт
- Спира образуването на съсиреци в тръбите на диализния апарат (използва се при хора с тежка бъбречна недостатъчност).

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Inhixa

**Не приемайте Inhixa**

- ако сте алергични към еноксапарин натрий, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Признаците на алергична реакция включват: обрив, проблеми при гълтане или при дишане, подуване на устните, лицето, гърлото или езика.
- ако сте алергични към хепарин или други никомолекулни хепарини като надропарин, тинзапарин или далтепарин.
- ако сте имали реакция към хепарин, която предизвиква рязко спадане на броя на клетките, които участват в съсирването на кръвта (тромбоцити) - тази реакция се нарича хепарин-индуцирана тромбоцитопения - в рамките на последните 100 дни, или ако имате антитела срещу еноксапарин в кръвта.
- ако имате масивно кървене, или имате заболяване с висок риск от кървене (като стомашна язва, скорошна операция на мозъка или очите), включително скорошен хеморагичен инсулт.
- ако използвате Inhixa за лечение на кръвни съсиреци и Ви предстои спинална или епидурална анестезия (упойка) или лумбална пункция в рамките на 24 часа.

**Предупреждения и предпазни мерки**

Inhixa **не трябва да се заменя** с други лекарства, принадлежащи към групата на нискомолекулните хепарини. Това е така, защото те не са абсолютно същите и нямат същото действие и указания за употреба.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Inhixa, ако:

- сте имали реакция към хепарин, която причинява рязко спадане на броя на тромбоцитите
- Ви предстои извършване на спинална или епидурална анестезия или лумбална пункция (вижте операции и обезболяващи средства): трябва да се спазва интервал между употребата на Inhixa и тази процедура
- имате имплантирана сърдечна клапа
- имате ендокардит (инфекция на вътрешната обвивка на сърцето)
- имате анамнеза за язва на стомаха
- прекарали сте скоро инсулт
- имате високо кръвно налягане
- имате диабет или проблеми с кръвоносните съдове в окото, причинени от диабет (наречени диабетна ретинопатия)
- наскоро сте имали операция на очите или мозъка
- сте в старческа възраст (над 65 години) и особено ако сте над 75-годишна възраст
- имате проблеми с бъбреците
- имате проблеми с черния дроб
- имате под обичайното или наднормено тегло
- имате високо ниво на калий в кръвта (това може да се провери с изследване на кръвта)
- използвате лекарства, които повлияват кървенето (вижте по-долу - Други лекарства и Inhixa).

Преди да започнете да използвате това лекарство и на редовни интервали в хода на лечението е необходимо да се прави **изследване на кръвта** за определяне на броя на тромбоцитите и съдържанието на калий в кръвта.

Деца и подрастващи
Безопасността и ефикасността на Inhixa не е установена при деца и подрастващи.

**Други лекарства и Inhixa**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или е възможно да приемете/използвате други лекарства.

- варфарин – друг антикоагулант, който се използва за разреждане на кръвта
- Ацетилсалицилова киселина (известна също като аспирин или АСК), клопидогрел или други лекарства, използвани за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци (вижте също точка 3, "Промяна на антикоагулантното лечение")
- декстран инжекция - използва се като кръвен заместител
- ибупрофен, диклофенак, кеторолак или други лекарства, известни като нестероидни противовъзпалителни средства, които се използват за лечение на болка и оток при артрит и други заболявания
- преднизолон, дексаметазон или други лекарства, използвани за лечение на астма, ревматоиден артрит и други заболявания
- лекарства, които повишават нивото на калия в кръвта, като калиеви соли, отводняващи таблетки и някои лекарства за лечение на сърдечни проблеми.

**Операции и анестетици**
Ако Ви предстои лумбална пункция или операция, при която ще се използва епидурална или спинална упойка, информирайте Вашия лекар, че използвате Inhixa. Вижте "Не използвайте Inhixa". Също така, кажете на Вашия лекар, ако имате някакъв проблем с гръбначния стълб или ако някога сте имали операция на гръбначния стълб.

**Бременност и кърмене**
Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.
Ако сте бременна и имате механична сърдечна клапа, може да сте изложени на повишен риск от образуване на кръвни съсиреци. Вашият лекар трябва да обсъди това с Вас.

Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да попитате Вашия лекар преди да използвате това лекарство.

**Шофиране и работа с машини**
Inhixa не влияе върху способността за шофиране и работа с машини.

Проследимост
Важно е да се съхранява партидният номер на приемания от Вас препарат Inhixa. Затова всеки път, когато отворите нова опаковка Inhixa, запишете датата и партидния номер (който е отбелязан върху опаковката след надписа „Lot“) и да съхраните тази информация на сигурно място.

**Inhixa съдържа натрий**
Това лекарство съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) за доза, т.е. може да се каже, че практически „не съдържа натрий“.

## 3. Как да приемате Inhixa

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

**Прилагане на това лекарство**

- Обикновено Inhixa ще Ви поставят Вашият лекар или медицинска сестра. Това е така, защото той трябва да се прилага под формата на инжекция.
- Когато се приберете вкъщи може да се наложи да продължите да прилагате Inhixa и да си го поставяте сами (вижте по-долу указания за това как да направите това).
- Inhixa обикновенно се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно).

- Inhixa може да се прилага чрез инжектиране във вената (интравенозно), след някои видове сърдечен удар (инфаркт) или операция.
- Inhixa може да се добавя направо в тръбичката, която излиза от тялото (артериалната линия) в началото на диализната сесия.

Inhixa не трябва да се инжектира в мускул.

**Колко ще Ви бъде приложено**

- \- Вашият лекар ще реши колко Inhixa да Ви се приложи. Дозата ще зависи от причината, поради която се използва.
- Ако имате проблеми с бъбреците, може да Ви се прилага по-малко количство Inhixa.

1. Лечение на кръвни съсиреци, които са в кръвта

- Обичайната доза е 150 IU (1,5 mg) за всеки килограм телесно тегло веднъж на ден или 100 IU/mg (1 mg) за всеки килограм телесно тегло два пъти на ден.
- Вашият лекар ще реши колко дълго ще трябва да получавате Inhixa.

2. Спиране на образуването на кръвни съсиреци в кръвта Ви в следните случаи:

❖ *Операция или периоди на ограничена подвижност поради заболяване*

- Дозата ще зависи от това доколко е вероятно да се развият съсиреци. Ще Ви се прилагат 2000 IU (20 mg) или 4000 IU (40 mg) Inhixa всеки ден.
- Ако Ви предстои операция, първата инжекция обикновено ще Ви бъде приложена 2 часа или 12 часа преди операцията.
- Ако сте с ограничена подвижност поради болест, обикновено ще Ви се прилагат 4000 IU (40 mg) Inhixa всеки ден.
- Вашият лекар ще реши колко дълго ще трябва да получавате Inhixa.

❖*След като сте прекарали сърдечен удар*

Inhixa може да се използва при два различни вида сърдечен удар, наречени „инфаркт на миокарда със ST-елевация“ и „инфаркт на миокарда без ST-елевация“. Количеството Inhixa, което ще Ви се даде, ще зависи от Вашата възраст и вида на инфаркта, който сте прекарали.

Инфаркт на миокарда без ST-елевация:

- Обичайната доза е 100 IU (1 mg) за всеки килограм тегло на всеки 12 часа.
- Обикновено Вашият лекар ще Ви каже да приемате също така и ацетилсалицилова киселина (аспирин).
- Вашият лекар ще реши колко дълго ще трябва да получавате Inhixa

Инфаркт на миокарда със ST-елевация, ако сте на възраст под 75 години:

- Начална доза Inhixa от 3000 IU (30 mg) ще Ви бъде инжектирана във вената.
- Едновременно с това ще Ви се постави и Inhixa подкожно. Обичайната доза е 100 IU (1 mg) за всеки килограм телесно тегло, на всеки 12 часа.
- Обикновено Вашият лекар ще ви каже да приемате също така и ацетилсалицилова киселина (аспирин).
- Вашият лекар ще реши колко дълго ще трябва да получавате Inhixa.

Инфаркт на миокарда със ST-елевация, ако сте на възраст 75 години или повече:

- Обичайната доза е 75 IU (0,75 mg) за всеки килограм телесно тегло на всеки 12 часа.
- Максималното количество Inhixa, приложено с първите две инжекции е 7500 IU (75 mg).
- Вашият лекар ще реши колко дълго ще трябва да получавате Inhixa.

При пациенти, на които им предстои процедура, наречена перкутанна коронарна интервенция (PCI):
В зависимост от това кога за последно Ви е приложен Inhixa, Вашият лекар може да реши да приложи допълнителна доза Inhixa преди извършване на PCI процедурата. Прилага се чрез инжекция във вената.

3. Предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци в тръбичките на диализния апарат
- Обичайната доза е 100 IU (1 mg) за всеки килограм телесно тегло.
- Inhixa може да се добавя направо в тръбичката, която излиза от тялото (артериалната линия) в началото на диализната сесия Това количество е достатъчно, обикновено за 4-часова сесия . Ако е необходимо обаче Вашият лекар може да Ви приложи и следваща доза от 50 IU до 100 IU (0,5 до 1 mg) за всеки килограм телесно тегло.

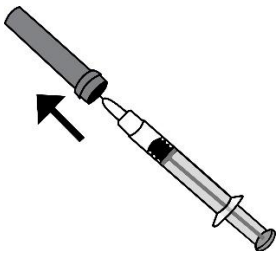
<u>Как сами да си поставите инжекция Inhixa с предварително напълнена инжекция без предпазител на иглата</u>
Ако можете сами да си прилагате това лекарство, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***
- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарството. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите някакви видими промени във външния му вид.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарството. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Това лекарство трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***
**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеални за случая са шезлонг, фотьойл или легло с възглавници за повдигане.
**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.
**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

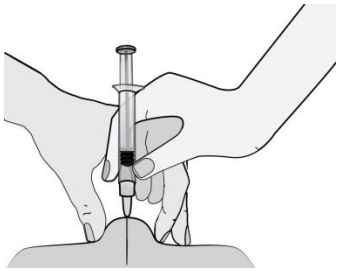


**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили капачето, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

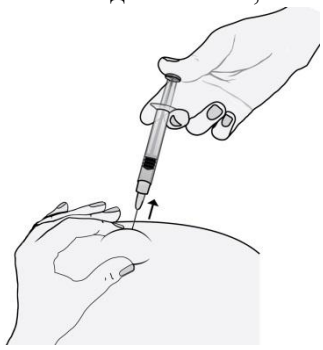
Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарството ще се инжектира в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън.



**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни, изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Как сами да си поставите инжекция Inhixa с предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата

Вашата предварително напълнената спринцовка има прикрепен предпазител, за да Ви предпази от нараняване от иглата.
Ако можете сами да си прилагате това лекарство, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***

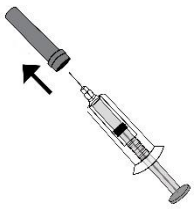
- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарството. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите някакви видими промени във външния му вид.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарството. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Това лекарство трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***

**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеални за случая са шезлонг, фотьойл или легло с възглавници за повдигане.
**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.
**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

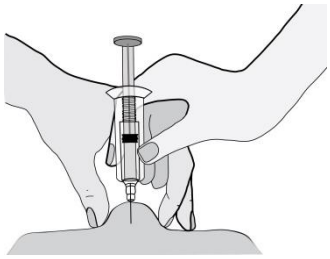


**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили капачето, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

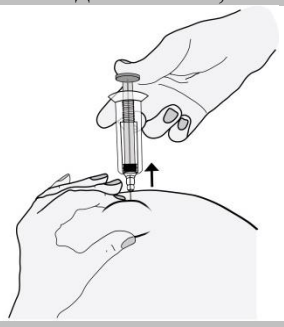
Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



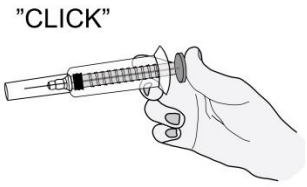
**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарството ще попадне в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън. Не отпускайте натиска върху буталото!



**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Натиснете силно буталото на спринцовката. Предпазното устройство за иглата, под формата на пластмасов цилиндър, автоматично ще покрие цялата игла.




**11)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни, изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Как сами да си поставите инжекция Inhixa с предварително напълнена спринцовка с пасивен предпазител UltraSafe

Вашата предварително напълнената спринцовка има прикрепен пасивен предпазител UltraSafe Passive, за да Ви предпази от нараняване от иглата.
Ако можете сами да си прилагате това лекарство, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***
- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарството. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите някакви видими промени във външния му вид.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате . При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Това лекарство трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***
**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеални за случая са шезлонг, фотьойл или легло с възглавници за повдигане.
**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

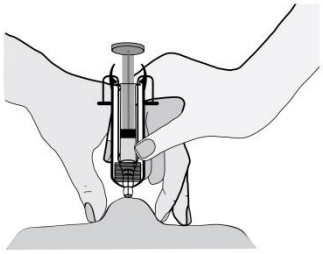
**4)** Извадете от кутията пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.
**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили капачето, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

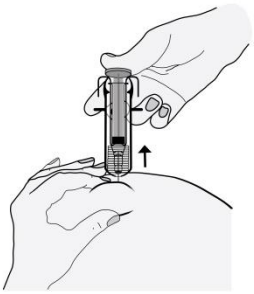
Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарството ще се инжектира в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън. Не отпускайте натиска върху буталото!



**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Освободете буталото и позволете на спринцовката да се придвижи нагоре, докато иглата се обезопаси и заключи на място.

**11)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни, изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Как сами да си поставите инжекция Inhixa с предварително напълнена спринцовка с ръчно задействащ се предпазител

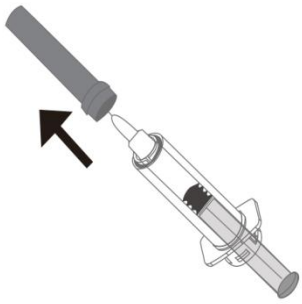
Вашата предварително напълнената спринцовка има прикрепен ръчно задействащ се предпазител, за да Ви предпази от нараняване от иглата.
Ако можете сами да си прилагате това лекарство, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***
- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарството. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите някакви видими промени във външния му вид.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарството. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Това лекарство трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***
**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеални за случая са шезлонг, фотьойл или легло с възглавници за повдигане.
**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.
**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

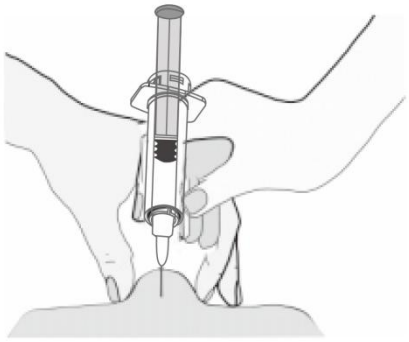


**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили капачето, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

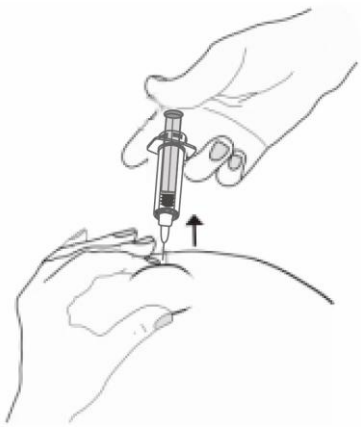
Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



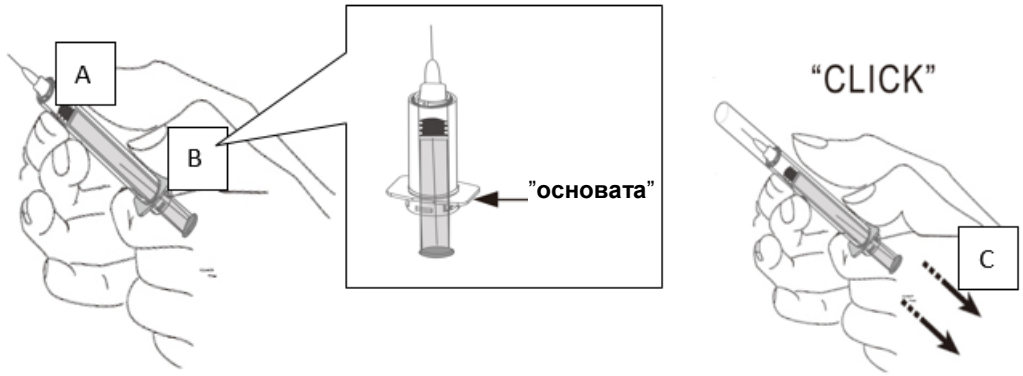
**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарството ще се инжектира в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън. Не отпускайте натиска върху буталото!



**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Дръжте здраво тубата на спринцовката с една ръка (A). С другата ръка задръжте основата, „крилата“ на спринцовката (B) и издърпайте основата, докато чуете щракащ звук (C). Сега използваната игла е напълно защитена




**11)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни,изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

**Промяна на антикоагулантното лечение**

- *Преминаване от* Inhixa *на лекарства за разреждане на кръвта, наречени витамин-К антагонисти (например варфарин)*
  Вашият лекар ще изиска да Ви се направи кръвен тест, наречен INR, и ще ви каже съответно кога да спрете използването на Inhixa.

- *Преминаване от лекарства за разреждане на кръвта, наречени витамин-К антагонисти (например варфарин), на* Inhixa
  Спрете употребата на витамин-К антагонисти. Вашият лекар ще изиска да Ви се направи кръвен тест, наречен INR, и ще ви каже съответно кога да започнете използването на Inhixa.

- *Преминаване от* Inhixa *към лечение с директен перорален антикоагулант (например апиксабан, дабигатран, едоксабан, ривароксабан)*
  Спрете употребата на Inhixa. Започнете приема на директния перорален антикоагулант 0-2 часа преди времето за следващата инжекция с Inhixa, след това продължете както обикновено.

- *Преминаване от лечение с директен перорален антикоагулант към лечение с* Inhixa
  Спрете приема на директен перорален антикоагулант. Не започвайте лечение с Inhixa до 12 часа след приема на последната доза директен перорален антикоагулант.

**Ако сте използвали повече от необходимата доза Inhixa**
Ако смятате, че сте използвали твърде много или твърде малко Inhixa, кажете на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт незабавно, дори и ако нямате никакви признаци за проблем. Ако дете случайно си инжектира или погълне Inhixa, незабавно заведете детето в спешно отделение.

**Ако сте пропуснали да използвате Inhixa**
Ако сте пропуснали да си поставите дозата, поставете я веднага щом се сетите. Не прилагайте двойна доза в един и същи ден, за да компенсирате пропуснатата доза. Воденето на дневник ще Ви помогне да сте сигурни, че няма да пропуснете доза.

**Ако сте спрели употребата на Inhixa**
Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Важно е да продължите да прилагате инжекциите Inhixa, докато Вашият лекар реши да ги спре. Ако спрете употребата му, може да получите кръвен съсирек, което може да бъде много опасно.

## 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство също може да причини нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Както други антикоагулантни лекарства (лекарства за намаляване на съсирването на кръвта), Inhixa може да предизвика кървене, което може да е животозастрашаващо. В някои случаи кървенето може да не е очевидно.

Ако получите кръвоизлив, който не спира от само себе си, или ако усетите признаци на прекомерно кървене (изключителна слабост, умора, бледност, замайване, главоболие или необясними отоци), веднага се консултирайте с Вашия лекар.
Вашият лекар може да реши да Ви наблюдава внимателно или да промени Вашето лекарство.

Спрете да използвате Inhixa и се консултирайте с лекар или медицинска сестра незабавно, ако получите някакви признаци на тежка алергична реакция (като затруднено дишане, подуване на устните, устата, гърлото или очите).

Спрете употребата на еноксапарин и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми:
• Червен, люспест, обширен обрив с подутини под кожата и мехури, придружен от повишена температура. Симптомите обикновено се появяват в началото на лечението (остра генерализирана екзантематозна пустулоза).

Трябва да кажете на Вашия лекар веднага,
- ако имате някакви признаци на запушване на кръвоносен съд от кръвен съсирек, като например:
  - спастична болка, зачервяване, затопляне или подуване на единия крак - това са симптоми на тромбоза на дълбоките вени
  - задух, болка в гърдите, припадък или храчене на кръв - това са симптоми на белодробна емболия
- ако имате болезнен обрив от тъмночервени петна по кожата, които не изчезват при натиск.

Вашият лекар може да поиска да направите кръвни изследвания, за да провери броя на тромбоцитите.

**Обобщен списък на възможните нежелани реакции**:
Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)
- кървене;
- повишени чернодробни ензими.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- поява на синини по-лесно от обикновено. Това може да се дължи на проблем с кръвта, дължащ се на нисък брой на тромбоцитите;
- розови петна по кожата. По-вероятно е да се появят на местата, където е бил инжектиран Inhixa;
- кожен обрив (копривна треска, уртикария);
- сърбяща зачервена кожа
- синини или болка на мястото на инжектиране;
- намаляване броя на червените кръвни клетки;
- повишаване на броя на тромбоцитите в кръвта;

- главоболие.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- внезапно силно главоболие. Това може да бъде признак на кръвоизлив в мозъка;
- болка и подуване на стомаха. Може да имате кръвоизлив в стомаха;
- големи, червени, кожни петна с неправилна форма, със или без мехури;
- дразнене на кожата (локално дразнене);
- пожълтяване на кожата или очите и потъмняване на урината. Те могат да бъдат признаци на проблем с черния дроб.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)
- тежка алергична реакция. Признаците може да включват: обрив, проблеми с гълтането или дишането, подуване на устните, лицето, гърлото или езика;
- повишаване на калия в кръвта. Това е по-вероятно да се случи при хора с проблеми с бъбреците или диабет. Вашият лекар ще провери това чрез изследване на кръвта;
- увеличаване на броя на белите кръвни клетки, наречени еозинофили. Вашият лекар ще провери това чрез изследване на кръвта;
- косопад;
- остеопороза (заболяване с повишена склонност към счупване на костите) след продължителна употреба;
- изтръпване, скованост и болки в мускулите (особено в долната част на тялото) при лумбална пункция или спинална упойка;
- загуба на контрол над пикочния мехур или червата (така че да не може да контролирате ходенето до тоалетната);

уплътнение или бучки на мястото на инжектиране.

**Съобщаване на нежелани реакции**
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Inhixa

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява при температура под 25°C. Да не се замразява.
След разреждане разтворът трябва да се използва в рамките на 8 часа.

Не използвайте това лекарство, ако забележите някакви видими промени във външния вид на разтвора.

Предварително напълнените спринцовки Inhixa са само за еднократна употреба. Изхвърлете неизползваната част от лекарството.
Не изхвърляте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**Какво съдържа Inhixa**

- Активното(ите) вещество(а) е(са): натриев еноксапарин.
  Всеки ml съдържа 10 000 UI (100 mg) натриев еноксапарин.
  Всяка предварително напълнена спринцовка по 0,2 ml съдържа 2000 UI (20 mg) натриев еноксапарин.
  Всяка предварително напълнена спринцовка по 0,4 ml съдържа 4000 UI (40 mg) еноксапарин натрий.
  Всяка предварително напълнена спринцовка по 0,6 ml съдържа 6000 UI (60 mg) еноксапарин натрий.
  Всяка предварително напълнена спринцовка по 0,8 ml съдържа 8000 UI (80 mg) еноксапарин натрий.
  Всяка предварително напълнена спринцовка по 1 ml съдържа 10 000 UI (100 mg) еноксапарин натрий.
- Другите съставки са: вода за инжекции.

**Как изглежда Inhixa и какво съдържа опаковката**

Inhixa 2000 IU (20 mg)/0,2 ml представлява 0,2 ml разтвор в:

- спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител на иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, със синьо полипропиленово бутало. Спринцовките могат да бъдат допълнително оборудвани с предпазно устройство срещу убождане с иглата след инжектиране или ръчен предпазител на иглата; или
- спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител на иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, със бяло поликарбонатно бутало. Спринцовките могат да бъдат допълнително оборудвани с предпазно устройство UltraSafe Passive срещу убождане с иглата след инжектиране.

Опаковки по:

- 1 предварително напълнена спринцовка или 2, 6, 10, 20 или 50 предварително напълнени спринцовки
- 2 ,6, 10, 20, 50 или 90 предварително напълнени спринцовки със предпазно устройство срещу
- 6, 10 или 20 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
- 2 или 6 предварително напълнени спринцовки със предпазно устройство срещу UltraSafe Passive

Inhixa 4000 IU (40 mg)/0,4 ml представлява 0,4 ml разтвор в:

- спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител за иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, с жълто полипропиленово бутало. Спринцовките могат да бъдат допълнително оборудвани с предпазител за иглата или ръчен предпазител на иглата; или
- спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител за иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, с бяло поликарбонатно бутало, оборудвани с предпазител за иглата UltraSafe Passive.

Предоставя се в опаковки от по:

- 2, 5, 6, 10, 20, 30 или 50 предварително напълнени спринцовки
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 или 90 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата
- 2, 6, 10 20 или 50 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
- 2 или 6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата UltraSafe Passive

Inhixa 6000 IU (60 mg)/0,6 ml представлява 0,6 ml разтвор в:

- спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител за иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, с оранжево

полипропиленово бутало. Спринцовките могат да бъдат допълнително оборудвани с предпазител за иглата или ръчен предпазител на иглата; или
- спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител за иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, с бяло поликарбонатно бутало, оборудвани с предпазител за иглата UltraSafe Passive.

Предоставя се в опаковки от по:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 или 50 предварително напълнени спринцовки
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 или 50 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата
- 6, 10, 12, 20, 24 или 50 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
- 2 или 10 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата UltraSafe Passive

Inhixa 8000 IU (80 mg)/0,8 ml представлява 0,8 ml разтвор в:
- спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител за иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, с червено полипропиленово бутало. Спринцовките могат да бъдат допълнително оборудвани с предпазител за иглата или ръчен предпазител на иглата; или
- спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител за иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, с бяло поликарбонатно бутало, оборудвани с предпазител за иглата UltraSafe Passive.

Предоставя се в опаковки от по:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 или 50 предварително напълнени спринцовки
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 или 50 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата
- 6, 10, 12, 20, 24 или 50 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
- 2 или 10 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата UltraSafe Passive

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml представлява 1 ml разтвор в:
- спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител за иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, с черно полипропиленово бутало. Спринцовките могат да бъдат допълнително оборудвани с предпазител за иглата или ръчен предпазител на иглата; или
- спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител за иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, с бяло поликарбонатно бутало, оборудвани с предпазител за иглата UltraSafe Passive.

Предоставя се в опаковки от по:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 или 90 предварително напълнени спринцовки
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 или 50 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата
- 6, 10, 12, 20, 24 или 50 предварително напълнени спринцовки с ръчен предпазител на иглата
- 2 или 10 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата UltraSafe Passive

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**Притежател на разрешението за употреба**

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам
Нидерландия

**Производител**

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Варшава
Полша

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

**България**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

**Česká republika**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

**Danmark**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

**Deutschland**
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

**Eesti**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

**Ελλάδα**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

**España**
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

**France**
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

**Ireland**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

**Lietuva**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

**Luxembourg/Luxemburg**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

**Magyarország**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

**Malta**
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

**Nederland**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

**Norge**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

**Österreich**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

**Polska**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

**Portugal**
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

**România**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

**Slovenija**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

**Ísland**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

**Italia**
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

**Κύπρος**
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

**Latvija**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

**Slovenská republika**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

**Suomi/Finland**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

**Sverige**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: http://www.ema.europa.eu.

**Листовка: информация за потребителя**

**Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml инжекционен разтвор**
**Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml инжекционен разтвор**

еноксапарин натрий (enoxaparin sodium)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Inhixa и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Inhixa
3. Как да приемате Inhixa
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Inhixa
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация


## 1. Какво представлява Inhixa и за какво се използва

Inhixa съдържа активно вещество, наречено еноксапарин натрий, което е нискомолекулекулен хепарини (НМХ).

Inhixa действа по два начина:
1) Спира нарастването на съществуващи тромби. Това спомага организмът да ги разруши и предотвратява увреждания
2) Предотвратява образуването на кръвни съсиреци в кръвта.

Inhixa може да се използва за:
- Лечение на кръвни съсиреци, които са в кръвта
- Предотвратяване образуването на съсиреци в кръвта в следните случаи:
  - преди и след операция
  - когато имате остро заболяване и сте в период на ограничена подвижност
    - Ако сте имали кръвен съсирек поради рак, за да предотвратите по-нататъшно образуване на съсиреци.
  - когато имате нестабилна стенокардия (състояние, при което недостатъчно количество кръв стига до сърцето ви)
  - след инфаркт
- Спира образуването на съсиреци в тръбите на диализния апарат (използва се при хора с тежка бъбречна недостатъчност).

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Inhixa

**Не приемайте Inhixa**
- ако сте алергични към еноксапарин натрий, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Признаците на алергична реакция включват: обрив, проблеми при гълтане или при дишане, подуване на устните, лицето, гърлото или езика.
- ако сте алергични към хепарин или други нискомолекулни хепарини като надропарин, тинзапарин или далтепарин.
- ако сте имали реакция към хепарин, която предизвиква рязко спадане на броя на клетките, които участват в съсирването на кръвта (тромбоцити) - тази реакция се нарича хепарин-индуцирана тромбоцитопения - в рамките на последните 100 дни, или ако имате антитела срещу еноксапарин в кръвта.
- ако имате масивно кървене, или имате заболяване с висок риск от кървене (като стомашна язва, скорошна операция на мозъка или очите), включително скорошен хеморагичен инсулт.
- ако използвате Inhixa за лечение на кръвни съсиреци и Ви предстои спинална или епидурална анестезия (упойка) или лумбална пункция в рамките на 24 часа.

**Предупреждения и предпазни мерки**
Inhixa не трябва да се заменя с други лекарства, принадлежащи към групата на нискомолекулните хепарини. Това е така, защото те не са абсолютно същите и нямат същото действие и указания за употреба.

**Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Inhixa, ако:**
- сте имали реакция към хепарин, която причинява рязко спадане на броя на тромбоцитите
- Ви предстои извършване на спинална или епидурална анестезия или лумбална пункция (вижте „Операции и анестетици“): трябва да се спазва интервал между употребата на Inhixa и тази процедура
- имате имплантирана сърдечна клапа
- имате ендокардит (инфекция на вътрешната обвивка на сърцето)
- имате анамнеза за язва на стомаха
- прекарали сте скоро инсулт
- имате високо кръвно налягане
- имате диабет или проблеми с кръвоносните съдове в окото, причинени от диабет (наречени диабетна ретинопатия)
- наскоро сте имали операция на очите или мозъка
- сте в старческа възраст (над 65 години) и особено ако сте над 75-годишна възраст
- имате проблеми с бъбреците
- имате проблеми с черния дроб
- имате под обичайното или наднормено тегло
- имате високо ниво на калий в кръвта (това може да се провери с изследване на кръвта)
- използвате лекарства, които повлияват кървенето (вижте по-долу - Други лекарства и Inhixa).

Преди да започнете да използвате това лекарство и на редовни интервали в хода на лечението е необходимо да се прави изследване на кръвта за определяне на броя на тромбоцитите и съдържанието на калий в кръвта.

**<u>Деца и подрастващи</u>**
Безопасността и ефикасността на Inhixa не е установена при деца и подрастващи.

**Други лекарства и Inhixa**
Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или е възможно да приемете/използвате други лекарства.
- варфарин – друго антикоагулантно лекарство, използвано за разреждане на кръвта

- ацетил салицилова киселина (известна също като аспирин или АСК), клопидогрел или други лекарства, използвани за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци (вижте също точка 3, "Промяна на антикоагулантното лечение")
- декстран инжекция - използва се като кръвен заместител
- ибупрофен, диклофенак, кеторолак или други лекарства, известни като нестероидни противовъзпалителни средства, които се използват за лечение на болка и оток при артрит и други заболявания
- преднизолон, дексаметазон или други лекарства, използвани за лечение на астма, ревматоиден артрит и други заболявания
- лекарства, които повишават нивото на калия в кръвта, като калиеви соли, отводняващи таблетки и някои лекарства за лечение на сърдечни проблеми.

**Операции и анестетици**
Ако Ви предстои лумбална пункция или операция, при която ще се използва епидурална или спинална упойка, информирайте Вашия лекар, че използвате Inhixa. Вижте „Не използвайте Inhixa“. Също така, кажете на Вашия лекар, ако имате някакъв проблем с гръбначния стълб или ако някога сте имали операция на гръбначния стълб.

**Бременност и кърмене**
Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.
Ако сте бременна и имате механична сърдечна клапа, може да сте изложени на повишен риск от образуване на кръвни съсиреци. Вашият лекар трябва да обсъди това с Вас.

Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да попитате Вашия лекар преди да използвате това лекарство.

**Шофиране и работа с машини**
Inhixa не влияе върху способността за шофиране и работа с машини.

Проследимост
Важно е да се поддържа архив с партидните номера на Вашия препарат Inhixa. Всеки път, когато отворите нова опаковка Inhixa, обърнете внимание на датата и на партидния номер (който се намира върху опаковката след думата “Lot”) и да съхраните тази информация на сигурно място.

**Inhixa съдържа натрий**
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## 3. Как да приемате Inhixa

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

**Прилагане на това лекарство**
- Обикновено Inhixa ще Ви поставят Вашият лекар или медицинска сестра. Това е така, защото той трябва да се прилага под формата на инжекция.
- Когато се приберете вкъщи, може да се наложи да продължите да прилагате Inhixa и да си го поставяте сами (вижте по-долу указания за това как да направите това).
- Inhixa обикновено се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно).
- Inhixa може да се прилага чрез инжектиране във вената (интравенозно), след някои видове сърдечен удар (инфаркт) или операция.
- Inhixa може да се добавя направо в тръбичката, която излиза от тялото (артериалната линия) в началото на диализната сесия.

Inhixa не трябва да се инжектира в мускул.

**Колко ще Ви бъде приложено**
- Вашият лекар ще реши колко Inhixa да Ви се приложи. Дозата ще зависи от причината, поради която се използва.
- Ако имате проблеми с бъбреците, може да Ви се прилага по-малко количество Inhixa.

1. Лечение на кръвни съсиреци, които са в кръвта
- Обичайната доза е 150 IU (1,5 mg) за всеки килограм телесно тегло по веднъж на ден или 100 IU/mg (1 mg) за всеки килограм телесно тегло два пъти на ден.
- Вашият лекар ще реши колко дълго ще трябва да получавате Inhixa.

2. Спиране на образуването на кръвни съсиреци в кръвта Ви в следните случаи:
❖ *Операция или периоди на ограничена подвижност поради заболяване*
- Дозата ще зависи от това доколко е вероятно да се развият съсиреци. Ще Ви се прилагат 2000 IU (20 mg) или 4000 IU (40 mg) Inhixa всеки ден.
- Ако Ви предстои операция, първата инжекция обикновено ще Ви бъде приложена 2 часа или 12 часа преди операцията.
- Ако сте с ограничена подвижност поради болест, обикновено ще Ви се прилагат 4000 IU (40 mg) Inhixa всеки ден.
- Вашият лекар ще реши колко дълго ще трябва да получавате Inhixa.

❖ *След като сте прекарали сърдечен удар*
Inhixa може да се използва при два различни вида сърдечен удар, наречени „инфаркт на миокарда със ST-елевация“ и „инфаркт на миокарда без ST-елевация“. Количеството Inhixa, което ще Ви се даде, ще зависи от Вашата възраст и вида на инфаркта, който сте прекарали.

Инфаркт на миокарда без ST-елевация:
- Обичайната доза е 100 IU (1 mg) за всеки килограм тегло на всеки 12 часа.
- Обикновено Вашият лекар ще Ви каже да приемате също така и ацетилсалицилова киселина (аспирин).
- Вашият лекар ще реши колко дълго ще трябва да получавате Inhixa

Инфаркт на миокарда със ST-елевация, ако сте на възраст под 75 години:
- Начална доза Inhixa от 3000 IU (30 mg) ще Ви бъде инжектирана във вената.
- Едновременно с това ще Ви се постави и Inhixa подкожно. Обичайната доза е 100 IU (1 mg) за всеки килограм телесно тегло, на всеки 12 часа.
- Обикновено Вашият лекар ще ви каже да приемате също така и ацетилсалицилова киселина (аспирин).
- Вашият лекар ще реши колко дълго ще трябва да получавате Inhixa.

Инфаркт на миокарда със ST-елевация, ако сте на възраст 75 години или повече:
- Обичайната доза е 75 IU (0,75 mg) за всеки килограм телесно тегло на всеки 12 часа.
- Максималното количество Inhixa, приложено с първите две инжекции е 7500 IU (75 mg).
- Вашият лекар ще реши колко дълго ще трябва да получавате Inhixa.

При пациенти, на които им предстои процедура, наречена перкутанна коронарна интервенция (PCI):
В зависимост от това кога за последно Ви е приложен Inhixa, Вашият лекар може да реши да приложи допълнителна доза Inhixa преди извършване на PCI процедурата. Прилага се чрез инжекция във вената.

3. Предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци в тръбичките на диализния апарат
- Обичайната доза е 100 IU (1 mg) за всеки килограм телесно тегло.
- Inhixa може да се добавя направо в тръбичката, която излиза от тялото (артериалната линия) в началото на диализната сесия Това количество е достатъчно, обикновено за 4-

часова сесия . Ако е необходимо обаче Вашият лекар може да Ви приложи и следваща доза от 50 IU до 100 IU (0,5 до 1 mg) за всеки килограм телесно тегло.

Как сами да си поставите инжекция Inhixa с предварително напълнена спринцовка без презпазител на иглата

Ако можете сами да си прилагате това лекарство, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***

- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарството. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите някакви видими промени във външния му вид.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарството. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Това лекарство трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***

**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеални за случая са шезлонг, фотьойл или легло с възглавници за повдигане.
**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

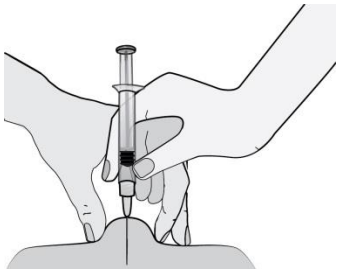
**4)** Извадете от кутията пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.
**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили капачето, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарството ще се инжектира в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън.

**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни, изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

Как сами да си поставите инжекция Inhixa с предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата

Вашата предварително напълнената спринцовка има прикрепен предпазител на иглата, за да Ви предпази от нараняване.
Ако можете сами да си прилагате това лекарство, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да направите това. Не правете опити да си поставяте сами на себе си инжекцията, ако не сте били обучени как да го правите. Ако не сте сигурни какво да правите, веднага попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

***Преди да си инжектирате сами Inhixa***
- Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарството. Не използвайте, ако датата е минала.
- Проверете дали спринцовката не е повредена и дали течността в нея е бистра. Ако не е, използвайте друга спринцовка.

- Не използвайте това лекарство, ако забележите някакви видими промени във външния му вид.
- Уверете се, че знаете какво количество ще инжектирате.
- Проверете корема си, за да видите дали след последната инжекция има зачервяване, промяна в цвета на кожата, подуване, сълзене (изтичане на течност) или все още е болезнена. Ако е така, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Изберете къде ще инжектирате лекарството. При всяко инжектиране сменяйте мястото на инжектиране като редувате дясната и лявата страна на корема. Това лекарство трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, но не твърде близо до пъпа или до белег (най-малко на разстояние 5 cm от тях).
- Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

***Инструкции за самостоятелно поставяне на инжекция Inhixa***

**1)** Измийте със сапун и вода ръцете си и зоната, в която ще инжектирате. Подсушете ги.

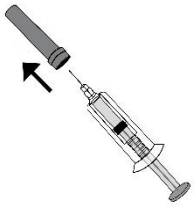
**2)** Седнете или легнете в удобно положение, за да сте отпуснати. Уверете се, че виждате мястото, в което ще инжектирате. Идеални за случая са шезлонг, фотьойл или легло с възглавници за повдигане.

**3)** Изберете място от дясната или лявата страна на корема. То трябва да е на разстояние минимум 5 cm, външно от пъпа по посока към страничната част на тялото.

**Запомнете:** Не си поставяйте инжекцията на разстояние по-малко от 5 cm от пъпа или около съществуващи белези или кръвонасядания (синини). Редувайте мястото на инжектиране от лявата и дясната страна на корема, в зависимост от това къде Ви е поставена последната инжекция.

**4)** Извадете от кутията пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка. Отворете блистера и извадете предварително напълнената спринцовка.

**5)** Внимателно издърпайте капачето на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачето. Спринцовката е предварително напълнена и готова за употреба.

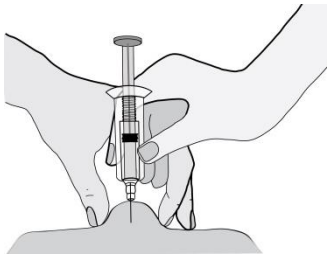


**Не** натискайте буталото, преди да се инжектирате. След като сте отстранили капачето, не допускайте иглата да се допре до каквото и да е. Това е за да се гарантира, че иглата ще остане чиста (стерилна).

**6)** Дръжте спринцовката в ръката, с която пишете (като писалка), а с другата ръка леко захванете между показалеца и палеца част от почистената зона от корема, така че да се образува кожна гънка.

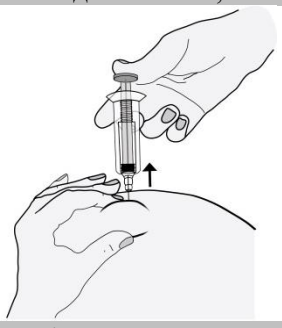
Уверете се, че **задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.**

**7)** Дръжте спринцовката така, че иглата да сочи право надолу (вертикално под ъгъл 90 градуса). Въведете цялата игла в кожната гънка.



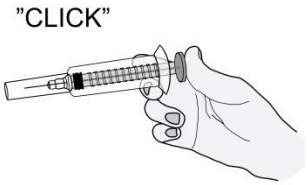
**8)** Натиснете буталото с палеца си. Така лекарството ще се инжектира в подкожната мастна тъкан на корема. Уверете се, че задържате кожната гънка през цялото време на инжектирането.

**9)** Извадете иглата, като издърпате право навън. Не отпускайте натиска върху буталото!



**За да избегнете кръвонасядания, не разтривайте мястото на инжектиране след като сте си поставили самостоятелно инжекцията.**

**10)** Натиснете силно буталото на спринцовката. Предпазното устройство за иглата, под формата на пластмасов цилиндър, автоматично ще покрие цялата игла.




**11)** Пуснете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци. Затворете здраво капака на контейнера и го поставете на недостъпно за деца място.

**Когато контейнерът се напълни, изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Не го поставяйте в кофата за битови отпадъци.**

**Промяна на антикоагулантното лечение**

- *Преминаване от Inhixa на лекарства за разреждане на кръвта, наречени витамин-К антагонисти (например варфарин)*
  Вашият лекар ще изиска да Ви се направи кръвен тест, наречен INR, и ще ви каже съответно кога да спрете използването на Inhixa.

- *Преминаване от лекарства за разреждане на кръвта, наречени витамин-К антагонисти (например варфарин), на Inhixa*
  Спрете употребата на витамин-К антагонисти. Вашият лекар ще изиска да Ви се направи кръвен тест, наречен INR, и ще ви каже съответно кога да започнете използването на Inhixa.

- *Преминаване от Inhixa към лечение с директен перорален антикоагулант (например апиксабан, дабигатран, едоксабан, ривароксабан)*
  Спрете употребата на Inhixa. Започнете приема на директния перорален антикоагулант 0-2 часа преди времето за следващата инжекция с Inhixa, след това продължете както обикновено.

- *Преминаване от лечение с директен перорален антикоагулант към лечение с Inhixa*
  Спрете приема на директен перорален антикоагулант. Не започвайте лечение с Inhixa до 12 часа след приема на последната доза директен перорален антикоагулант.

**Ако сте използвали повече от необходимата доза Inhixa**

Ако смятате, че сте използвали твърде много или твърде малко Inhixa, кажете на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт незабавно, дори и ако нямате никакви признаци за проблем. Ако дете случайно си инжектира или погълне Inhixa, трябва веднага да заведете детето в спешно отделение.

**Ако сте пропуснали да използвате Inhixa**
Ако сте пропуснали да си поставите дозата, поставете я веднага щом се сетите. Не прилагайте двойна доза в един и същи ден, за да компенсирате пропуснатата доза. Воденето на дневник ще Ви помогне да сте сигурни, че няма да пропуснете доза.

**Ако сте спрели употребата на Inhixa**
Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
Важно е да продължите да прилагате инжекциите Inhixa, докато Вашият лекар реши да ги спре. Ако спрете употребата му, може да получите кръвен съсирек, което може да бъде много опасно.

## 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство също може да причини нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Както други антикоагулантни лекарства (лекарства за намаляване на съсирването на кръвта), Inhixa може да предизвика кървене, което може да е животозастрашаващо. В някои случаи кървенето може да не е очевидно.

Ако получите кръвоизлив, който не спира от само себе си, или ако усетите признаци на прекомерно кървене (изключителна слабост, умора, бледност, замайване, главоболие или необясними отоци), веднага се консултирайте с Вашия лекар.
Вашият лекар може да реши да Ви наблюдава внимателно или да промени Вашето лекарство.

Спрете да използвате Inhixa и се консултирайте с лекар или медицинска сестра незабавно, ако получите някакви признаци на тежка алергична реакция (като затруднено дишане, подуване на устните, устата, гърлото или очите).

Спрете употребата на еноксапарин и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми:
- Червен, люспест, обширен обрив с подутини под кожата и мехури, придружен от повишена температура. Симптомите обикновено се появяват в началото на лечението (остра генерализирана екзантематозна пустулоза).

Трябва да кажете на Вашия лекар веднага,
- ако имате някакви признаци на запушване на кръвоносен съд от кръвен съсирек, като например:
  - спастична болка, зачервяване, затопляне или подуване на единия крак - това са симптоми на тромбоза на дълбоките вени
  - задух, болка в гърдите, припадък или храчене на кръв - това са симптоми на белодробна емболия
- ако имате болезнен обрив от тъмночервени петна по кожата, които не изчезват при натиск.

Вашият лекар може да поиска да направите кръвни изследвания, за да провери броя на тромбоцитите.

**Обобщен списък на възможните нежелани реакции**:
Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)
- кървене;

- повишени чернодробни ензими.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- поява на синини по-лесно от обикновено. Това може да се дължи на проблем с кръвта, дължащ се на нисък брой на тромбоцитите;
- розови петна по кожата. По-вероятно е да се появят на местата, където е бил инжектиран Inhixa;
- кожен обрив (копривна треска, уртикария);
- сърбяща зачервена кожа
- синини или болка на мястото на инжектиране;
- намаляване броя на червените кръвни клетки;
- повишаване на броя на тромбоцитите в кръвта;
- главоболие.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- внезапно силно главоболие. Това може да бъде признак на кръвоизлив в мозъка;
- болка и подуване на стомаха. Може да имате кръвоизлив в стомаха;
- големи, червени, кожни петна с неправилна форма, със или без мехури;
- дразнене на кожата (локално дразнене);
- пожълтяване на кожата или очите и потъмняване на урината. Те могат да бъдат признаци за проблем с черния дроб.

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 души)
- тежка алергична реакция. Признаците може да включват: обрив, проблеми с гълтането или дишането, подуване на устните, лицето, гърлото или езика;
- повишаване на калия в кръвта. Това е по-вероятно да се случи при хора с проблеми с бъбреците или диабет. Вашият лекар ще провери това чрез изследване на кръвта;
- увеличаване на броя на белите кръвни клетки, наречени еозинофили. Вашият лекар ще провери това чрез изследване на кръвта;
- косопад;
- остеопороза (заболяване с повишена склонност към счупване на костите) след продължителна употреба;
- изтръпване, схованост и болки в мускулите (особено в долната част на тялото) при лумбална пункция или спинална упойка;
- загуба на контрол над пикочния мехур или червата (така че да не може да контролирате ходенето до тоалетната);
- уплътнение или бучки на мястото на инжектиране.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Inhixa

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява при температура под 25°C. Да не се замразява.

След разреждане разтворът трябва да се използва в рамките на 8 часа.

Не използвайте това лекарство, ако забележите някакви видими промени във външния вид на разтвора.

Предварително напълнените спринцовки Inhixa са само за еднократна употреба. Изхвърлете неизползваната част от лекарството.
Не изхвърляте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**Какво съдържа Inhixa**
- Активното(ите) вещество(а) е(са): еноксапарин натрий.
  Всеки ml съдържа 15 000 IU (150 mg) еноксапарин натрий.
  Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 12 000 UI (120 mg) еноксапарин натрий.
  Всяка предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 15 000 UI (150 mg) еноксапарин натрий.
- Другите съставки са: вода за инжекции.

**Как изглежда Inhixa и какво съдържа опаковката**
Inhixa 12 000 IU (120 mg)/ 0,8 ml представлява 0,8 ml разтвор в:
- спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител на иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, с виолетово полипропиленово бутало. Спринцовките могат да бъдат допълнително оборудвани с предпазно устройство срещу убождане с иглата след инжектиране

Предоставя се в опаковки от:
- 2, 10 или 30 предварително напълнени спринцовки
- 10 или 30 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml представлява 1 ml разтвор в:
- спринцовка с тяло от прозрачно, безцветно неутрално стъкло тип I, с фиксирана игла и предпазител за иглата, затворена със запушалка от хлоробутилова гума, с тъмносиньо полипропиленово бутало. Спринцовките могат да бъдат допълнително оборудвани с предпазно устройство срещу убождане с иглата след инжектиране

Предоставя се в опаковки от по:
- 2, 10 или 30 предварително напълнени спринцовки
- 10 или 30 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**Притежател на разрешението за употреба**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам
Нидерландия

**Производител**
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Варшава
Полша

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

**България**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

**Česká republika**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

**Danmark**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

**Deutschland**
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

**Eesti**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

**Ελλάδα**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

**España**
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

**France**
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

**Ireland**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

**Ísland**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

**Italia**
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

**Lietuva**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

**Luxembourg/Luxemburg**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

**Magyarország**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

**Malta**
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

**Nederland**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

**Norge**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

**Österreich**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

**Polska**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

**Portugal**
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

**România**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

**Slovenija**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

**Slovenská republika**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

**Suomi/Finland**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

**Κύπρος**
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

**Latvija**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

**Sverige**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: http://www.ema.europa.eu.

**Листовка: информация за потребителя**

**Inhixa 30 000 IU (300 mg)/3 ml инжекционен разтвор в многодозов контейнер**
**Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml инжекционен разтвор в многодозов контейнер**
**Inhixa 100 000 IU (1000 mg)/10 ml инжекционен разтвор в многодозов контейнер**

еноксапарин натрий (enoxaparin sodium)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Inhixa и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Inhixa
3. Как да приемате Inhixa
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Inhixa
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация


## 1. Какво представлява Inhixa и за какво се използва

Inhixa съдържа активно вещество, наречено еноксапарин натрий, което е нискомолекулен хепарини (НМХ).

Inhixa действа по два начина:
1) Спира нарастването на съществуващи тромби. Това спомага организмът да ги разруши и предотвратява увреждания
2) Предотвратява образуването на кръвни съсиреци в кръвта.

Inhixa може да се използва за:
- Лечение на кръвни съсиреци, които са в кръвта
- Предотвратяване образуването на съсиреци в кръвта в следните случаи:
  - преди и след операция
  - когато имате остро заболяване и сте в период на ограничена подвижност
  - Ако сте имали кръвен съсирек поради рак, за да предотвратите по-нататъшно образуване на съсиреци.
  - когато имате нестабилна стенокардия (състояние, при което недостатъчно количество кръв стига до сърцето Ви)
  - след инфаркт
- Спира образуването на съсиреци в тръбите на диализния апарат (използва се при хора с тежка бъбречна недостатъчност).

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Inhixa

**Не приемайте Inhixa**
- ако сте алергични към еноксапарин натрий, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Признаците на алергична реакция включват: обрив, проблеми при гълтане или при дишане, подуване на устните, лицето, гърлото или езика.
- ако сте алергични към хепарин или други нискомолекулни хепарини като надропарин, тинзапарин или далтепарин.
- ако сте имали реакция към хепарин, която предизвиква рязко спадане на броя на клетките, които участват в съсирването на кръвта (тромбоцити) - тази реакция се нарича хепарин-индуцирана тромбоцитопения - в рамките на последните 100 дни, или ако имате антитела срещу еноксапарин в кръвта.
- ако имате масивно кървене, или имате заболяване с висок риск от кървене (като стомашна язва, скорошна операция на мозъка или очите), включително скорошен хеморагичен инсулт.
- ако използвате Inhixa за лечение на кръвни съсиреци и Ви предстои спинална или епидурална анестезия (упойка) или лумбална пункция в рамките на 24 часа.
- ако пациентът е недоносено или новородено бебе, на възраст под 1 месец, поради риска от тежка токсичност, включително необичайно дишане („синдром на задушаване“).

**Предупреждения и предпазни мерки**
Inhixa не трябва да се заменя с други лекарства, принадлежащи към групата на нискомолекулните хепарини. Това е така, защото те не са абсолютно същите и нямат същото действие и указания за употреба.

**Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Inhixa, ако:**
- сте имали реакция към хепарин, която причинява рязко спадане на броя на тромбоцитите
- Ви предстои извършване на спинална или епидурална анестезия или лумбална пункция (вижте „Операции и анестетици“): трябва да се спазва интервал между употребата на Inhixa и тази процедура
- имате имплантирана сърдечна клапа
- имате ендокардит (инфекция на вътрешната обвивка на сърцето)
- имате анамнеза за язва на стомаха
- прекарали сте скоро инсулт
- имате високо кръвно налягане
- имате диабет или проблеми с кръвоносните съдове в окото, причинени от диабет (наречени диабетна ретинопатия)
- наскоро сте имали операция на очите или мозъка
- сте в старческа възраст (над 65 години) и особено ако сте над 75-годишна възраст
- имате проблеми с бъбреците
- имате проблеми с черния дроб
- имате под обичайното или наднормено тегло
- имате високо ниво на калий в кръвта (това може да се провери с изследване на кръвта)
- използвате лекарства, които повлияват кървенето (вижте точката по-долу „Други лекарства и Inhixa“).

Преди да започнете да използвате това лекарство и на редовни интервали в хода на лечението е необходимо да се прави изследване на кръвта за определяне на броя на тромбоцитите и съдържанието на калий в кръвта.

**Деца и подрастващи**
Безопасността и ефикасността на Inhixa не е установена при деца и подрастващи.

**Други лекарства и Inhixa**
Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или е възможно да приемете/използвате други лекарства.

- Варфарин – друго антикоагулантно лекарство, което се използва за разреждане на кръвта
- Ацетилсалицилова киселина (позната още като аспирин или АСК), клопидогрел или други лекарства, използвани за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци (вижте също в точка 3, „Промяна на антикоагулантното лечение“)
- Декстран инжекция - използва се като кръвен заместител
- Ибупрофен, диклофенак, кеторолак или други лекарства, известни като нестероидни противовъзпалителни средства, които се използват за лечение на болка и оток при артрит и други заболявания
- Преднизолон, дексаметазон или други лекарства, използвани за лечение на астма, ревматоиден артрит и други заболявания
- Лекарства, които повишават нивото на калия в кръвта, като калиеви соли, отводняващи таблетки, и някои лекарства за лечение на сърдечни проблеми.

**Операции и анестетици**
Ако Ви предстои лумбална пункция или операция, при която ще се използва епидурална или спинална упойка, информирайте Вашия лекар, че използвате Inhixa. Вижте точка „Не използвайте Inhixa“. Също така, кажете на Вашия лекар, ако имате някакъв проблем с гръбначния стълб или ако някога сте имали операция на гръбначния стълб.

**Бременност и кърмене**
Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате това лекарство.
Ако сте бременна и имате механична сърдечна клапа, може да сте изложени на повишен риск от образуване на кръвни съсиреци. Вашият лекар трябва да обсъди това с Вас.

Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да попитате Вашия лекар преди да използвате това лекарство.

**Шофиране и работа с машини**
Inhixa не влияе върху способността за шофиране и работа с машини.

Проследимост
Важно е да се води отчетност за партидния номер на приемания от Вас препарат Inhixa. Всеки път, когато отваряте нова опаковка, обръщайте внимание на датата на производство и на партидния номер (който се намира върху опаковката след думата “Lot”) и запазвайте тази информация на сигурно място.

**Inhixa съдържа натрий**
Това лекарство съдържа по-малко 1 mmol натрий (23 mg) на доза в рамките на препоръчителния дозов диапазон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

**<u>Inhixa съдържа бензилов алкохол</u>**
Inhixa съдържа бензилов алкохол (45 mg/3 ml; 75 mg/5 ml, 150 mg/10 ml). Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Бензиловият алкохол се свързва с риск от тежки нежелани реакции, включително проблеми с дишането (наречено „синдром на задушаване“) при малки деца.

Не прилагайте лекарствения продукт на Вашето новородено бебе (на възраст до 4 седмици), освен ако не е препоръчано от Вашия лекар. Да не се използва за повече от една седмица при малки деца (на възраст под 3 години), освен ако не е препоръчано от Вашия лекар или фармацевт.

Обърнете се към Вашия лекар или фармацевт за съвет, ако имате заболяване на черния дроб или бъбреците или ако сте бременна или кърмите. Това е защото големи количества бензилов

алкохол могат да се натрупат в организма Ви и може да причинят нежелана реакция (наречена „метаболитна ацидоза“).

## 3. Как да приемате Inhixa

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

**Прилагане на това лекарство**
- Обикновено Inhixa ще Ви поставят Вашият лекар или медицинска сестра. Това е така, защото той трябва да се прилага под формата на инжекция.
- Когато се приберете вкъщи, може да се наложи да продължите да прилагате Inhixa и да си го поставяте сами.
- Inhixa обикновено се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно).
- Inhixa може да се прилага чрез инжектиране във вената (интравенозно), след някои видове сърдечен удар (инфаркт) или операция.
- Inhixa може да се добавя направо в тръбичката, която излиза от тялото (артериалната линия) в началото на диализната сесия.

Inhixa не трябва да се инжектира в мускул.

**Колко ще Ви бъде приложено**
- Вашият лекар ще реши колко Inhixa да Ви се приложи. Дозата ще зависи от причината, поради която се използва.
- Ако имате проблеми с бъбреците, може да Ви се прилага по-малко количество Inhixa.

1. Лечение на кръвни съсиреци, които са в кръвта
- Обичайната доза е 150 IU (1,5 mg) за всеки килограм телесно тегло веднъж на ден или 100 IU/mg (1 mg) за всеки килограм телесно тегло два пъти на ден.
- Вашият лекар ще реши колко дълго ще трябва да получавате Inhixa.

2. Спиране на образуването на кръвни съсиреци в кръвта Ви в следните случаи:
*Операция или периоди на ограничена подвижност поради заболяване*
- Дозата ще зависи от това доколко е вероятно да се развият съсиреци. Ще Ви се прилагат 2000 IU (20 mg) или 4000 IU (40 mg) Inhixa всеки ден.
- Ако Ви предстои операция, първата инжекция обикновено ще Ви бъде приложена 2 часа или 12 часа преди операцията.
- Ако сте с ограничена подвижност поради болест, обикновено ще Ви се прилагат 4000 IU (40 mg) Inhixa всеки ден.
- Вашият лекар ще реши колко дълго ще трябва да получавате Inhixa.

❖*След като сте прекарали сърдечен удар*

Inhixa може да се използва при два различни вида сърдечен удар, наречени „инфаркт на миокарда със ST-елевация“ и „инфаркт на миокарда без ST-елевация“. Количеството Inhixa, което ще Ви се даде, ще зависи от Вашата възраст и вида на инфаркта, който сте прекарали.

Инфаркт на миокарда без ST-елевация:
- Обичайната доза е 100 IU (1 mg) за всеки килограм тегло на всеки 12 часа.
- Обикновено Вашият лекар ще Ви каже да приемате също така и ацетилсалицилова киселина (аспирин).
- Вашият лекар ще реши колко дълго ще трябва да получавате Inhixa

Инфаркт на миокарда със ST-елевация, ако сте на възраст под 75 години:
- Начална доза Inhixa от 3000 IU (30 mg) ще Ви бъде инжектирана във вената.
- Едновременно с това ще Ви се постави и Inhixa подкожно. Обичайната доза е 100 IU (1 mg) за всеки килограм телесно тегло, на всеки 12 часа.

- Обикновено Вашият лекар ще Ви каже да приемате също така и ацетилсалицилова киселина (аспирин).
- Вашият лекар ще реши колко дълго ще трябва да получавате Inhixa.

Инфаркт на миокарда със ST-елевация, ако сте на възраст 75 години или повече:
- Обичайната доза е 75 IU (0,75 mg) за всеки килограм телесно тегло на всеки 12 часа.
- Максималното количество Inhixa, приложено с първите две инжекции е 7 500 IU (75 mg).
- Вашият лекар ще реши колко дълго ще трябва да получавате Inhixa.

При пациенти, на които им предстои процедура, наречена перкутанна коронарна интервенция (PCI):
В зависимост от това кога за последно Ви е приложен Inhixa, Вашият лекар може да реши да приложи допълнителна доза Inhixa преди извършване на PCI процедурата. Прилага се чрез инжекция във вената.

3. Предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци в тръбичките на диализния апарат
- Обичайната доза е 100 IU (1 mg) за всеки килограм телесно тегло.
- Inhixa може да се добавя направо в тръбичката, която излиза от тялото (артериалната линия) в началото на диализната сесия Това количество е достатъчно, обикновено за 4-часова сесия. Ако е необходимо обаче Вашият лекар може да Ви приложи и следваща доза от 50 IU до 100 IU (0,5 до 1 mg) за всеки килограм телесно тегло.

**Промяна на антикоагулантното лечение**

*Преминаване от Inhixa на лекарства за разреждане на кръвта, наречени витамин-К антагонисти (например варфарин)*
Вашият лекар ще изиска да Ви се направи кръвен тест, наречен INR, и ще Ви каже съответно кога да спрете използването на Inhixa.

*Преминаване от лекарства за разреждане на кръвта, наречени витамин-К антагонисти (например варфарин), на Inhixa*
Спрете употребата на витамин-К антагонисти. Вашият лекар ще изиска да Ви се направи кръвен тест, наречен INR, и ще Ви каже съответно кога да започнете използването на Inhixa.

*Преминаване от Inhixa към лечение с директен перорален антикоагулант (например апиксабан, дабигатран, едоксабан, ривароксабан)*
Спрете употребата на Inhixa. Започнете приема на директния перорален антикоагулант 0-2 часа преди времето за следващата инжекция с Inhixa, след това продължете както обикновено.

*Преминаване от лечение с директен перорален антикоагулант към лечение с Inhixa*
Спрете приема на директен перорален антикоагулант. Не започвайте лечение с Inhixa до 12 часа след приема на последната доза директен перорален антикоагулант.

**Ако сте използвали повече от необходимата доза Inhixa**
Ако смятате, че сте използвали твърде много или твърде малко Inhixa, кажете на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт незабавно, дори и ако нямате никакви признаци за проблем. Ако дете случайно си инжектира или погълне Inhixa, незабавно заведете детето в спешно отделение.

**Ако сте пропуснали да използвате Inhixa**
Ако сте пропуснали да си поставите дозата, поставете я веднага щом се сетите. Не прилагайте двойна доза в един и същи ден, за да компенсирате пропуснатата доза. Воденето на дневник ще Ви помогне да сте сигурни, че няма да пропуснете доза.

**Ако сте спрели употребата на Inhixa**

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
Важно е да продължите да прилагате инжекциите Inhixa, докато Вашият лекар реши да ги спре. Ако спрете употребата му, може да получите кръвен съсирек, което може да бъде много опасно.

## 4. Възможни нежелани реакции

Като всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Както други антикоагулантни лекарства (лекарства за намаляване на съсирването на кръвта), Inhixa може да предизвика кървене, което може да е животозастрашаващо. В някои случаи кървенето може да не е очевидно.

Ако получите кръвоизлив, който не спира от само себе си, или ако усетите признаци на прекомерно кървене (изключителна слабост, умора, бледност, замайване, главоболие или необясними отоци), веднага се консултирайте с Вашия лекар.
Вашият лекар може да реши да Ви наблюдава внимателно или да промени Вашето лекарство.

Спрете да използвате Inhixa и се консултирайте с лекар или медицинска сестра незабавно, ако получите някакви признаци на тежка алергична реакция (като затруднено дишане, подуване на устните, устата, гърлото или очите).

Спрете употребата на еноксапарин и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми:
• Червен, люспест, обширен обрив с подутини под кожата и мехури, придружен от повишена температура. Симптомите обикновено се появяват в началото на лечението (остра генерализирана екзантематозна пустулоза).

Трябва да кажете на Вашия лекар веднага,
- ако имате някакви признаци на запушване на кръвоносен съд от кръвен съсирек, като например:
  - спастична болка, зачервяване, затопляне или подуване на единия крак - това са симптоми на тромбоза на дълбоките вени
  - задух, болка в гърдите, припадък или хрипене на кръв - това са симптоми на белодробна емболия
- ако имате болезнен обрив от тъмночервени петна по кожата, които не изчезват при натиск.

Вашият лекар може да поиска да направите кръвни изследвания, за да провери броя на тромбоцитите.

**Обобщен списък на възможните нежелани реакции**
Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)
- Кървене.
- Повишени чернодробни ензими.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- Поява на синини по-лесно от обикновено. Това може да се дължи на проблем с кръвта, дължащ се на нисък брой на тромбоцитите.
- Розови петна по кожата. По-вероятно е да се появят на местата, където е бил инжектиран Inhixa.
- Кожен обрив (копривна треска, уртикария).
- Сърбяща зачервена кожа.
- Синини или болка на мястото на инжектиране.
- Намаляване броя на червените кръвни клетки.

- Повишаване на броя на тромбоцитите в кръвта.
- Главоболие.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- Внезапно силно главоболие. Това може да бъде признак на кръвоизлив в мозъка.
- Болка и подуване на стомаха. Може да имате кръвоизлив в стомаха.
- Големи, червени, кожни петна с неправилна форма, със или без мехури.
- Дразнене на кожата (локално дразнене).
    - Пожълтяване на кожата или очите и потъмняване на урината. Те могат да бъдат признаци на проблем с черния дроб.

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 души)
- Тежка алергична реакция. Признаците може да включват: обрив, проблеми с гълтането или дишането, подуване на устните, лицето, гърлото или езика.
- Повишаване на калия в кръвта. Това е по-вероятно да се случи при хора с проблеми с бъбреците или диабет. Вашият лекар ще провери това чрез изследване на кръвта.
- Увеличаване на броя на белите кръвни клетки, наричани еозинофили. Вашият лекар ще провери това чрез изследване на кръвта.
- Косопад.
- Остеопороза (заболяване с повишена склонност към счупване на костите) след продължителна употреба.
- Изтръпване, скованост и болки в мускулите (особено в долната част на тялото) при лумбална пункция или спинална упойка.
- Загуба на контрол над пикочния мехур или червата (така че да не може да контролирате ходенето до тоалетната).
- Уплътнение или бучки на мястото на инжектиране.

**Съобщаване на нежелани реакции**
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Inhixa

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява при температура под 25°C. Да не се замразява.

След първоначално отваряне

Химичната и физичната стабилност в периода на използване са установени за 28 дни при $25^0$C.
От микробиологична гледна точка, след отваряне лекарството може да бъде съхранявано най-много 28 дни при температура под $25^0$ C. Други периоди и условия на съхранение са отговорност на потребителя.

След разреждане с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% инжекционен разтвор на глюкоза.

Химичната и физичната стабилност в периода на използване са установени за 8 часа при $25^0$C. От микробиологична гледна точка, освен ако методът на разреждане изключва риск от микробно замърсяване, лекарството трябва да се използва незабавно. Ако не бъде използван незабавно, периодът на използване и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

Не използвайте това лекарство, ако забележите някакви видими промени във външния вид на разтвора.

Изхвърлете неизползваната част от лекарството.
Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**Какво съдържа Inhixa**
- Активното вещество е еноксапарин натрий.
  Всеки ml съдържа 10 000 IU (100 mg) еноксапарин натрий.
  Един флакон (3,0 ml) съдържа 30 000 IU (300 mg) еноксапарин натрий.
  Един флакон (5,0 ml) съдържа 50 000 IU (500 mg) еноксапарин натрий.
  Един флакон (10,0 ml) съдържа 100 000 IU (1000 mg) еноксапарин натрий.
- Другите съставки са бензилов алкохол (вижте точка 2) и вода за инжекции.

**Как изглежда Inhixa и какво съдържа опаковката**
- 3 ml разтвор в прозрачен флакон от безцветно стъкло тип I, затворен с гумена запушалка и бяла капачка от алуминий-пластмаса в картонена кутия.

Предлага се в опаковки от 1 флакон.

- 5 ml разтвор в прозрачен флакон от безцветно стъкло тип I, затворен с гумена запушалка и сива капачка от алуминий-пластмаса в картонена кутия.

Предлага се в опаковки от по 5 флакона.

- 10 ml разтвор в прозрачен флакон от безцветно стъкло тип I, затворен с гумена запушалка и бяла капачка от алуминий-пластмаса в картонена кутия.

Предлага се в опаковки от 1 или 5 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**Притежател на разрешението за употреба**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Амстердам
Нидерландия

**Производител**
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Варшава
Полша

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**
Techdow Pharma Netherlands B.V..
+31 (0)76 531 5388

**България**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

**Česká republika**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

**Danmark**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

**Deutschland**
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

**Eesti**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

**Ελλάδα**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

**España**
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

**France**
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

**Ireland**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

**Ísland**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

**Italia**
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

**Κύπρος**
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

**Lietuva**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

**Luxembourg/Luxemburg**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

**Magyarország**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

**Malta**
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

**Nederland**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

**Norge**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

**Österreich**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

**Polska**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

**Portugal**
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

**România**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

**Slovenija**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

**Slovenská republika**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

**Suomi/Finland**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

**Sverige**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

**Latvija**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: http://www.ema.europa.eu.