

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Inhixa 2000 IU (20 mg)/0,2 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

10 000 IU/ml (100 mg/ml) otopina za injekciju

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 2000 IU anti-Xa aktivnosti enoksaparinatrija (enoxaparin sodium) (što odgovara 20 mg) u 0,2 ml vode za injekcije.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

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

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (injekcija).
Bistra, bezbojna do blijedožuta otopina.

4. Klinički podaci

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Inhixa indiciran je u odraslih za:

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti u umjereno rizičnih i visokorizičnih kirurških bolesnika

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

U bolesnika s umjerenim rizikom od tromboembolije preporučena doza enoksaparinnatrija je 2000 IU (20 mg) jedanput na dan supkutanom (s.c.) injekcijom. Uvođenje enoksaparinnatrija u dozi od 2000 IU (20 mg) 2 sata prije kirurškog zahvata pokazalo se učinkovitim i sigurnim kod umjereno rizičnih kirurških zahvata.

U umjereno rizičnih bolesnika liječenje enoksaparinnatrijem treba održavati tijekom najmanje 7 - 10 dana, neovisno o statusu oporavka (npr. pokretljivosti). Profilaksu treba nastaviti sve dok bolesnik više ne bude značajno smanjeno pokretan.

U bolesnika s visokim rizikom od tromboembolije preporučena doza enoksaparinnatrija je 4000 IU (40 mg) jedanput na dan s.c. injekcijom, a primjenu bi po mogućnosti trebalo započeti 12 sati prije operacije. Ako je potrebno započeti profilaksu enoksaparinnatrijem više od 12 sati prije operacije (npr. u visokorizičnih bolesnika koji čekaju na odgođen ortopedski kirurški zahvat), posljednja se injekcija mora primijeniti najmanje 12 sati prije kirurškog zahvata, a sljedeća 12 sati nakon njega.

- Za bolesnike koji se podvrgavaju velikom ortopedskom kirurškom zahvatu preporučuje se produljena tromboprofilaksa u trajanju do 5 tjedana.
- Za bolesnike s visokim rizikom od venske tromboembolije (VTE) koji se podvrgavaju onkološkom kirurškom zahvatu u abdomenu ili zdjelici preporučuje se produljena tromboprofilaksa u trajanju do 4 tjedna.

Profilaksa venske tromboembolije u medikamentozno liječenih bolesnika

Preporučena doza enoksaparinnatrija je 4000 IU (40 mg) jedanput na dan s.c. injekcijom.

Liječenje enoksaparinnatrijem propisuje se na najmanje 6 do 14 dana, neovisno o statusu oporavka (npr. pokretljivosti). Nije utvrđena korist liječenja duljeg od 14 dana.

Liječenje DVT-a i PE-a

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

Režim doziranja treba odabrati liječnik na temelju individualne ocjene koja uključuje procjenu tromboembolijskog rizika i rizika od krvarenja. Režim doziranja od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan treba koristiti u bolesnika bez komplikacija u kojih je rizik od ponovne pojave VTE-a nizak.

Režim doziranja od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan treba koristiti u svih ostalih bolesnika, kao što su pretili bolesnici, bolesnici sa simptomatskim PE-om, rakom, rekurentnim VTE-om ili proksimalnom trombozom (trombozom ilijačne vene).

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

U produljenom liječenju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevenciji njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću liječnici moraju pažljivo procijeniti individualne rizike od tromboembolije i krvarenja u bolesnika.

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

Sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka tijekom hemodijalize

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

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

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

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

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

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

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

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

- Za doziranje u bolesnika u dobi od ≤ 75 godina, vidjeti odlomak „Starije osobe”.
- U bolesnika koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji, ako je posljednja supkutana doza enoksaparinnatrija primijenjena manje od 8 sati prije napuhavanja balona, nije potrebna dodatna doza. Ako je posljednja supkutana injekcija primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona, treba primijeniti intravensku bolusnu dozu enoksaparinnatrija od 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost enoksaparinnatrija u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene.

Starije osobe

Kod svih indikacija osim STEMI-ja nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika, osim ako im je narušena bubrežna funkcija (vidjeti odlomak „Oštećenje funkcije bubrega” u nastavku i dio 4.4). Za liječenje akutnog STEMI-ja u starijih bolesnika u dobi od ≤ 75 godina ne smije se primijeniti početna intravenska bolusna doza. Primjenu treba započeti supkutanom dozom od 75 IU/kg (0,75 mg/kg) svakih 12 sati (najviše 7500 IU [75 mg] samo za svaku od prve dvije supkutane doze, nakon kojih se liječenje nastavlja supkutanom dozama od 75 IU/kg [0,75 mg/kg]). Za doziranje u starijih bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije vidjeti odlomak "Oštećenje funkcije bubrega" u nastavku i dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

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

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)

Teško oštećenje funkcije bubrega

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

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

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

Preporučene prilagodbe doze ne odnose se na primjenu kod hemodijalize.

Umjereno i blago oštećenje funkcije bubrega

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

Način primjene

Lijek Inhixa nije indiciran za intramuskularnu primjenu i ne smije se primijenjivati tim putem.

Za profilaksu venske tromboembolijske bolesti nakon kirurškog zahvata, liječenje DVT-a i PE-a, produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću, te liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja, enoksaparinatrij treba primjenjivati supkutanom injekcijom.

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

Za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize, enoksaparinatrij se primjenjuje kroz arterijsku liniju sustava za dijalizu.

Napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu odmah je spremna za korištenje.

Kada se koriste ampule ili višedozne bočice, preporučuje se uporaba tuberkulinske štrcaljke ili njezina ekvivalenta, kako bi se osiguralo izvlačenje odgovarajućeg volumena lijeka.

Tehnika supkutanog injiciranja

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

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

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

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

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

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

Intravenska (bolusna) injekcija (samo za akutni STEMI)

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

Za intravensku se injekciju može upotrijebiti višedozna bočica ili napunjena štrcaljka.

Enoksaparinnatrij treba primijeniti kroz intravensku liniju. Ne smije se miješati ni primjenjivati istodobno s drugim lijekovima. Da bi se izbjeglo potencijalno miješanje enoksaparinnatrija s drugim lijekovima, odabrani intravenski pristup treba isprati dostatnom količinom otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) ili 5 %-tne vodene otopine glukoze za injekciju prije i nakon intravenske bolusne primjene enoksaparinnatrija kako bi se uklonili tragovi lijekova s otvora intravenske linije (porta). Enoksaparinnatrij se može sigurno primjenjivati zajedno s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju.

Početna bolusna doza od 3000 IU (30 mg)

Za početnu bolusnu dozu od 3000 IU (30 mg), uzmite enoksaparinnatrij u građiranoj napunjenoj štrcaljki i izbacite višak volumena tako da u njoj ostane samo 3000 IU (30 mg) lijeka. Dozu od 3000 IU (30 mg) tada možete injicirati izravno u intravensku liniju.

Dodatna bolusna doza za PCI kada je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona

U bolesnika koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji potrebno je primijeniti dodatnu intravensku bolusnu dozu od 30 IU/kg (0,3 mg/kg) ako je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona.

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

Da bi se dobila otopina od 300 IU/ml (3 mg/ml) kada se koristi napunjena štrcaljka sa 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrija, preporučuje se upotrijebiti infuzijsku vrećicu volumena 50 ml (npr. s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju) na sljedeći način:

Štrcaljkom izvucite 30 ml iz infuzijske vrećice i bacite tekućinu. Injicirajte sav sadržaj napunjene štrcaljke sa 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrija u 20 ml otopine koja je preostala u vrećici. Nježno promiješajte sadržaj vrećice. Štrcaljkom izvucite potreban volumen razrijeđene otopine za primjenu u intravensku liniju.

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

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

Tjelesna težina	Potrebna doza 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		Volumen koji treba injicirati nakon razrjeđivanja do konačne koncentracije od 300 IU/ml (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

- Injekcija u arterijsku liniju:

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

Prelazak s enoksaparinatrija na oralne antikoagulanse i obratno

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

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

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

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

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

U bolesnika koji trenutno primaju enoksaparinatrij, njegovu primjenu treba prekinuti, a primjenu DOAK-a započeti 0 do 2 sata prije nego što je trebala biti primijenjena sljedeća doza enoksaparinatrija, u skladu s informacijama iz sažetka opisa svojstava lijeka za DOAK.

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

Primjena kod spinalne/epiduralne anestezije ili lumbalne punkcije

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

- *Pri dozama koje se koriste za profilaksu*

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

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

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

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

- *Pri dozama koje se koriste za liječenje*

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

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikacije

Enoksaparinnatrij je kontraindiciran u bolesnika sa:

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Heparini niske molekulske mase su biološki lijekovi. Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Općenito

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

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

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

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

Praćenje broja trombocita

U bolesnika s brojem trombocita ispod 80 G/L koji boluju od maligne bolesti, antikoagulacijska terapija može se razmotriti od slučaja do slučaja i preporučuje se pažljivo praćenje.

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

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

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

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

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

Krvarenje

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

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

- poremećaj hemostaze
- peptički ulkus u anamnezi
- nedavno pretrpljen ishemijski moždani udar
- teška arterijska hipertenzija
- nedavna dijabetička retinopatija

- neurološki ili oftalmološki kirurški zahvat
- istodobna primjena lijekova koji utječu na hemostazu (vidjeti dio 4.5)

- *Laboratorijske pretrage*

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

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

- *Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija*

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

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

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

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

- *Nekroza kože / kožni vaskulitis*

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

- *Postupci perkutane koronarne intervencije*

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

- *Akutni infektivni endokarditis*

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

- *Mehanički umjetni srčani zalisci*

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

- *Trudnice s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima*

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

- *Starije osobe*

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

- *Oštećenje funkcije bubrega*

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

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

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

- *Oštećenje funkcije jetre*

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

- *Niska tjelesna težina*

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

- *Pretili bolesnici*

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

- *Hiperkalijemija*

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

Sadržaj natrija

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

Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuje se istodobna primjena:

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

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

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

Istodobna primjena uz oprez:

Sljedeći se lijekovi mogu primjenjivati zajedno s enoksaparinatrijem uz oprez:

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

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

- *Lijekovi koji povišuju razinu kalija:*

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dokaza da enoksaparin prolazi kroz placentarnu barijeru u ljudi tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće. Nema dostupnih podataka za prvo tromjesečje. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala dokaze fetotoksičnosti ni teratogenosti (vidjeti dio 5.3). Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da enoksaparin minimalno prolazi kroz placentu. Enoksaparin natrij se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako liječnik utvrdi da postoji jasna potreba.

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

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

Dojenje

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

Oralna apsorpcija enoksaparin natrija nije izgledna. Inhixa se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Režim liječenja enoksaparin natrijem koji se primjenjivao u tim kliničkim ispitivanjima razlikovao se ovisno o indikacijama. Doza enoksaparin natrija iznosila je 4000 IU (40 mg) s.c. jedanput na dan za profilaksu DVT-a nakon kirurškog zahvata ili u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću i izuzetno ograničenom pokretljivošću. Kod liječenja DVT-a praćenog PE-om ili bez njega, bolesnici su primali enoksaparin natrij u supkutanoj dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati ili u supkutanoj dozi od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan. U kliničkim ispitivanjima primjene za liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez Q-zupca, doza je iznosila 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. svakih 12 sati, dok je u kliničkom ispitivanju primjene za liječenje akutnog STEMI-ja režim liječenja enoksaparin natrijem uključivao primjenu intravenske bolusne doze od 3000 IU (30 mg), nakon koje se primjenjivala supkutana doza od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati.

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

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

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

Tablični prikaz nuspojava

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

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

Poremećaji krvi i limfnog sustava

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

Poremećaji imunološkog sustava

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

Poremećaji živčanog sustava

- Često: glavobolja*

Krvožilni poremećaji

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

Poremećaji jetre i žuči

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

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

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

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

Pretrage

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

Opis odabranih nuspojava

Krvarenja

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

Retroperitonejska i intrakranijalna krvarenja uvijek su se smatrala velikima.

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

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

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

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

Trombocitopenija i tromboza (vidjeti dio 4.4 Praćenje broja trombocita)

Organski sustav	Profilaksa u kirurških bolesnika	Profilaksa u medikamentozno liječenih bolesnika	Liječenje u bolesnika s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	Produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću	Liječenje u bolesnika s nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez Q-zupca	Liječenje u bolesnika s akutnim STEMI-jem
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	<i>Vrlo često: trombocitopenija^β</i> <i>Često: trombocitopenija</i>	<i>Manje često: trombocitopenija</i>	<i>Vrlo često: trombocitopenija^β</i> <i>Često: trombocitopenija</i>	<i>Nepoznato: trombocitopenija</i>	<i>Manje često: trombocitopenija</i>	<i>Često: trombocitopenija^{aβ}</i> <i>Vrlo rijetko: imunoalergijska trombocitopenija</i>

^p: Povišena razina trombocita > 400 G/l

Pedijatrijska populacija

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

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

Liječenje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Inhixa je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodinamički učinci

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

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

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

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti povezane s kirurškim zahvatom

- Produljena profilaksa VTE-a nakon ortopedskog kirurškog zahvata

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

Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tablici.

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

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

- Produljena profilaksa DVT-a nakon onkološkog kirurškog zahvata

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

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

U dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju s paralelnim skupinama, enoksaparinnatrij u dozi od 2000 IU (20 mg) ili 4000 IU (40 mg) supkutano jedanput na dan uspoređivao se s placebom u profilaksi DVT-a u medikamentozno liječenih bolesnika s izuzetno ograničenom pokretljivošću tijekom akutne bolesti (što se definiralo kao duljina hodne pruge < 10 metara tijekom ≥ 3 dana). U tom su ispitivanju sudjelovali bolesnici sa zatajenjem srca (NYHA kategorije III ili IV), akutnim respiratornim zatajenjem ili kompliciranom kroničnom respiratornom insuficijencijom te akutnom infekcijom ili akutnom reumatskom bolešću, povezanim s najmanje jednim faktorom rizika za VTE (dob ≤ 75 godina, rak, prethodni VTE, pretilost, varikozne vene, hormonska terapija te kronično srčano ili respiratorno zatajenje).

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

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

Približno 3 mjeseca nakon uključivanja u ispitivanje, incidencija VTE-a i dalje je bila značajno niža u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 4000 IU (40 mg) nego u onoj koja je primala placebo. Stopa svih krvarenja i velikih krvarenja iznosila je 8,6% odnosno 1,1% u skupini koja je primala placebo, 11,7% odnosno 0,3% u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 2000 IU (20 mg) te 12,6% odnosno 1,7% u skupini koja je primala enoksaparinnatrij u dozi od 4000 IU (40 mg).

Liječenje DVT-a praćenog PE-om ili bez njega

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

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

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

Produljeno liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću

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

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

Tablica. Djelotvornost i sigurnost ishoda u ispitivanju RIETECAT

Ishod	Enoksaparin N=3526	Drugi heparini niske molekulske mase N=925	Prilagođeni omjeri hazarda enoksaparin/drugi heparini niske molekulske mase [95 % interval pouzdanosti]
Ponavljanje VTE-a	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817 [0,499-1,336]

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

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

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

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

Liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovao je 3171 bolesnik uključen u ispitivanje u akutnoj fazi nestabilne angine ili infarkta miokarda bez Q-zupca. Bolesnici su bili randomizirani da u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (100 do 325 mg jedanput na dan) primaju enoksaparin natrij u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. svakih 12 sati ili nefrakcionirani heparin u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u. Bolesnici su se morali liječiti u bolnici tijekom najmanje 2 a najviše 8 dana, do kliničke stabilizacije, postupaka revaskularizacije ili otpusta iz bolnice. Bolesnike se moralo pratiti do 30 dana. U usporedbi s heparinom, enoksaparin natrij je značajno snizio kombiniranu incidenciju angine pektoris, infarkta miokarda i smrti, uz sniženje s 19,8 na 16,6% (smanjenje

relativnog rizika: 16,2%) 14. dana. To sniženje kombinirane incidencije bilo je održano nakon 30 dana (s 23,3 na 19,8%; smanjenje relativnog rizika: 15%).

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

Liječenje akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovalo je 20 479 bolesnika sa STEMI-jem koji su bili kandidati za primanje fibrinolitičke terapije. Bolesnici su bili randomizirani za primanje enoksaparinnatrija u jednokratnoj bolusnoj dozi od 3000 IU (30 mg) i.v. plus 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c., nakon kojih su slijedile supkutane injekcije enoksaparinnatrija u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati, ili za primanje nefrakcioniranog heparina u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u tijekom 48 sati. Svi su bolesnici primali i acetilsalicilatnu kiselinu tijekom najmanje 30 dana.

Strategija doziranja enoksaparinnatrija bila je prilagođena u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i starijih bolesnika u dobi od najmanje 75 godina. Supkutane injekcije enoksaparinnatrija primjenjivale su se do otpusta iz bolnice ili tijekom najviše osam dana (što god je nastupilo prvo).

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

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

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

Povoljan učinak enoksaparinnatrija na primarnu mjeru ishoda bio je dosljedan u svim ključnim podskupinama, uključujući podskupine prema dobi, spolu, mjestu infarkta, šećernoj bolesti u anamnezi, infarktu miokarda u anamnezi, vrsti primijenjenog fibrinolitika i vremenu do liječenja ispitivanim lijekom.

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

Stopa kompozitne mjere ishoda, koja je uključivala smrt, ponovljeni infarkt miokarda ili intrakranijalno krvarenje (mjerilo neto kliničke koristi), nakon 30 dana bila je značajno niža ($p < 0,0001$) u skupini koja je primala enoksaparinnatrij (10,1%) nego u onoj liječenoj heparinom (12,2%), što predstavlja smanjenje relativnog rizika za 17% u korist liječenja enoksaparinnatrijem. Incidencija velikih krvarenja nakon 30 dana bila je značajno viša ($p < 0,0001$) u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem (2,1%) nego u onoj koja je primala heparin (1,4%). Incidencija gastrointestinalnog krvarenja bila je viša u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem (0,5%) nego u onoj koja je primala heparin (0,1%), dok je incidencija intrakranijalnog krvarenja bila slična u obje skupine (0,8% uz enoksaparinnatrij naspram 0,7% uz heparin).

Povoljan učinak enoksaparinnatrija na primarnu mjeru ishoda primijećen tijekom prvih 30 dana održao se tijekom 12-mjesečnog razdoblja praćenja.

Oštećenje funkcije jetre

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opće značajke

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

Apsorpcija

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

Mogu se koristiti različite doze i formulacije te režimi doziranja.

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

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

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

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

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

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

Enoksaparinnatrij je tvar s niskom stopom klirensa; srednja vrijednost plazmatskog klirensa anti-Xa aktivnosti nakon 6-satne i.v. infuzije doze od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) iznosi 0,74 l/h.

Čini se da je eliminacija jednofazna, a poluvijek se kreće u rasponu od približno 5 sati nakon jednokratne supkutane doze do približno 7 sati nakon ponovljene primjene.

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

Posebne populacije

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Hemodijaliza

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

Tjelesna težina

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

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

Farmakokinetičke interakcije

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Supkutana injekcija

Ne miješati s drugim lijekovima.

Intravenska (bolusna) injekcija (samo za akutni STEMI)

Enoksaparinatrij se može sigurno primjenjivati s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju (vidjeti dio 4.2).

6.3 Rok valjanosti

Napunjena štrcaljka

3 godine

Lijek razrijeđen otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju.

8 sati

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,2 ml otopine u:

- štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil-gume i plavim klipom od polipropilena s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu. Štrcaljke mogu dodatno biti opremljene štitnikom za iglu ili štitnikom igle s ručnim mehanizmom; ili

- štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil-gume i bijelim klipom od polikarbonata s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu. Štrcaljke mogu dodatno biti opremljene UltraSafe Passive štitnikom za iglu.

Pakiranja od:

- 1 napunjene štrcaljke i 2, 6, 10, 20 i 50 napunjenih štrcaljki
- 2, 6, 10, 20, 50 i 90 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu
- 6, 10 i 20 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu s ručnim mehanizmom
- 2 i 6 napunjenih štrcaljki s UltraSafe Passive štitnikom za iglu

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

UPUTE ZA UPORABU: NAPUNJENA ŠTRCALJKA

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom bez štitnika za iglu

Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

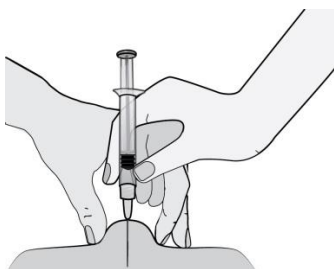


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van.



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom sa štitnikom za iglu

Vaša napunjena štrcaljka može imati pričvršćen štitnik za iglu radi zaštite od ozljeda ubodom igle. Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

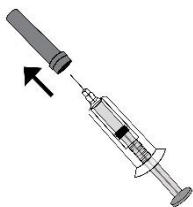
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

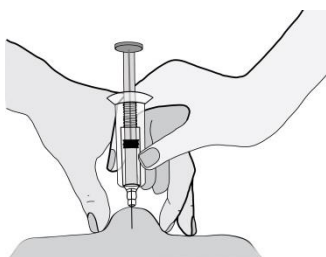


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

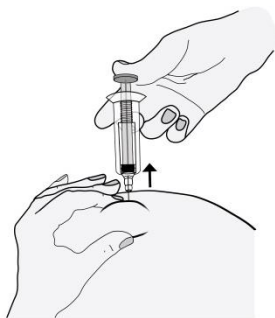
- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



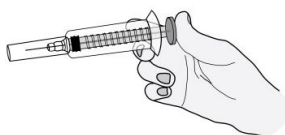
- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.
- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van. Nemojte otpustiti pritisak na klip!



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10)** Snažno potisnite klip. Štitnik za iglu u obliku plastičnog cilindra automatski će biti aktiviran i u potpunosti će pokriti iglu.

"KLIK"



- 11)** Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom s UltraSafe Passive štitnikom za iglu

Vaša napunjena štrcaljka može imati UltraSafe Passive štitnik za iglu radi zaštite od ozljeda ubodom igle. Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

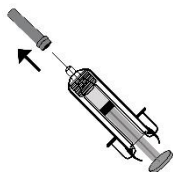
- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

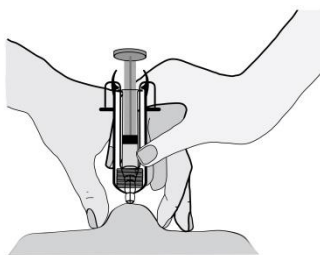


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

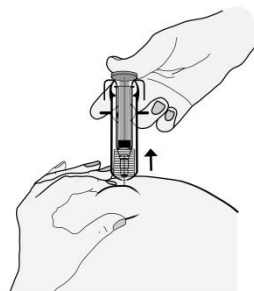
Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van. Nemojte otpustiti pritisak na klip!



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Otpustite pritisak na klip i dopustite štrcaljki da klizne prema gore sve dok štitnik ne prekrije cijelu iglu i čvrsto sjedne na mjesto



- 11)** Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom sa štitnikom za iglu s ručnim mehanizmom

Vaša napunjena štrcaljka može imati pričvršćen štitnik za iglu s ručnim mehanizmom radi zaštite od ozljeda ubodom igle.

Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

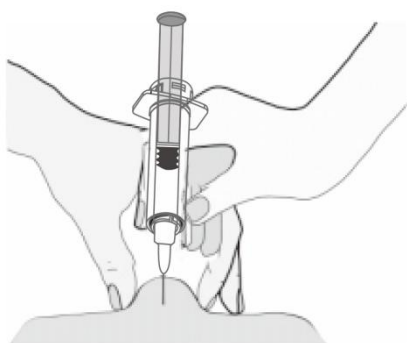


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnete klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

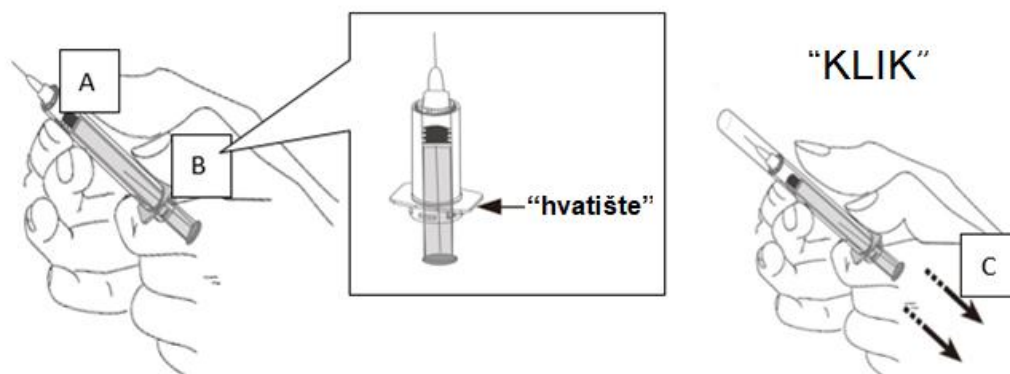
- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van. Nemojte otpustiti pritisak na klip!



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Čvrsto držite cijev štrcaljke jednom rukom (A). Drugom rukom držite hvatište, "kriľca" štrcaljke (B), i povucite hvatište dok ne začujete zvuk škljocanja (C). Sada je korištena igla u potpunosti

zaštićena.



- 11)** Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nizozemska

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

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15/09/2016
Datum posljednje obnove odobrenja: 26/08/2021

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Inhixa 4000 IU (40 mg)/0,4 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

10 000 IU/ml (100 mg/ml) otopina za injekciju

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 4000 IU anti-Xa aktivnosti enoksaparinatrija (**enoxaparin sodium**) (što odgovara 40 mg) u 0,4 ml vode za injekcije.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

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

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (injekcija).
Bistra, bezbojna do blijedožuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Inhixa indiciran je u odraslih za:

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti u umjereno rizičnih i visokorizičnih kirurških bolesnika

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

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

Profilaksa venske tromboembolije u medikamentozno liječenih bolesnika

Preporučena doza enoksaparinnatrija je 4000 IU (40 mg) jedanput na dan s.c. injekcijom.

Liječenje enoksaparinnatrijem propisuje se na najmanje 6 do 14 dana, neovisno o statusu oporavka (npr. pokretljivosti). Nije utvrđena korist liječenja duljeg od 14 dana.

Liječenje DVT-a i PE-a

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

Režim doziranja treba odabrati liječnik na temelju individualne ocjene koja uključuje procjenu tromboembolijskog rizika i rizika od krvarenja. Režim doziranja od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan treba koristiti u bolesnika bez komplikacija u kojih je rizik od ponovne pojave VTE-a nizak.

Režim doziranja od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan treba koristiti u svih ostalih bolesnika, kao što su pretili bolesnici, bolesnici sa simptomatskim PE-om, rakom, rekurentnim VTE-om ili proksimalnom trombozom (trombozom ilijačne vene).

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

U produljenom liječenju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevenciji njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću liječnici moraju pažljivo procijeniti individualne rizike od tromboembolije i krvarenja u bolesnika.

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

Sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka tijekom hemodijalize

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

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

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

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

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

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

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost enoksaparinnatrija u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene.

Starije osobe

Kod svih indikacija osim STEMI-ja nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika, osim ako im je narušena bubrežna funkcija (vidjeti odlomak „Oštećenje funkcije bubrega” u nastavku i dio 4.4). Za liječenje akutnog STEMI-ja u starijih bolesnika u dobi od ≤ 75 godina ne smije se primijeniti početna intravenska bolusna doza. Primjenu treba započeti supkutanom dozom od 75 IU/kg (0,75 mg/kg) svakih 12 sati (najviše 7500 IU [75 mg] samo za svaku od prve dvije supkutane doze, nakon kojih se liječenje nastavlja supkutanom dozom od 75 IU/kg [0,75 mg/kg]). Za doziranje u starijih bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije vidjeti odlomak „Oštećenje funkcije bubrega” u nastavku i dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

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

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

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

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

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

Preporučene prilagodbe doze ne odnose se na primjenu kod hemodijalize.

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

Način primjene

Lijek Inhixa nije indiciran za intramuskularnu primjenu i ne smije se primijenjivati tim putem.

Za profilaksu venske tromboembolijske bolesti nakon kirurškog zahvata, liječenje DVT-a i PE-a, produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću, te liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja, enoksaparinnatrij treba primjenjivati supkutanom injekcijom.

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

Napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu odmah je spremna za korištenje.

Kada se koriste ampule ili višedozne bočice, preporučuje se uporaba tuberkulinske štrcaljke ili njezina ekvivalenta, kako bi se osiguralo izvlačenje odgovarajućeg volumena lijeka.

- Tehnika supkutanog injiciranja:
Poželjno je primijeniti injekciju dok je bolesnik u ležećem položaju. Enoksaparinnatrij se primjenjuje dubokom supkutanom injekcijom.

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

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

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

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

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

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

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

Za intravensku se injekciju može upotrijebiti višedozna bočica ili napunjena štrcaljka.

Enoksaparinnatrij treba primijeniti kroz intravensku liniju. Ne smije se miješati ni primjenjivati istodobno s drugim lijekovima. Da bi se izbjeglo potencijalno miješanje enoksaparinnatrija s drugim lijekovima, odabrani intravenski pristup treba isprati dostatnom količinom otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) ili vodene otopine glukoze za injekciju prije i nakon intravenske bolusne primjene enoksaparinnatrija kako bi se uklonili tragovi lijekova s otvora intravenske linije (porta).

Enoksaparinnatrij se može sigurno primjenjivati zajedno s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju.

- Početna bolusna doza od 3000 IU (30 mg)

Za početnu bolusnu dozu od 3000 IU (30 mg), uzmite enoksaparinnatrij u graduiranoj napunjenj štrcaljki i izbacite višak volumena tako da u njoj ostane samo 3000 IU (30 mg) lijeka. Dozu od 3000 IU (30 mg) tada možete injicirati izravno u intravensku liniju.

- Dodatna bolusna doza za PCI kada je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona

U bolesnika koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji potrebno je primijeniti dodatnu intravensku bolusnu dozu od 30 IU/kg (0,3 mg/kg) ako je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona.

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

Da bi se dobila otopina od 300 IU/ml (3 mg/ml) kada se koristi napunjena štrcaljka sa 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrija, preporučuje se upotrijebiti infuzijsku vrećicu volumena 50 ml (npr. s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju) na sljedeći način:

Štrcaljkom izvucite 30 ml iz infuzijske vrećice i bacite tekućinu. Injicirajte sav sadržaj napunjene štrcaljke sa 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrija u 20 ml otopine koja je preostala u vrećici. Nježno promiješajte sadržaj vrećice. Štrcaljkom izvucite potreban volumen razrijeđene otopine za primjenu u intravensku liniju.

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

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

Tjelesna težina	Potrebna doza 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		Volumen koji treba injicirati nakon razrjeđivanja do konačne koncentracije od 300 IU/ml (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

- Injekcija u arterijsku liniju:

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

Prelazak s enoksaparinatrija na oralne antikoagulanse i obratno

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

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

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

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

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

U bolesnika koji trenutno primaju enoksaparinatrij, njegovu primjenu treba prekinuti, a primjenu DOAK-a započeti 0 do 2 sata prije nego što je trebala biti primijenjena sljedeća doza enoksaparinatrija, u skladu s informacijama iz sažetka opisa svojstava lijeka za DOAK.

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

Primjena kod spinalne/epiduralne anestezije ili lumbalne punkcije

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

- *Pri dozama koje se koriste za profilaksu*

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

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

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

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

- *Pri dozama koje se koriste za liječenje*

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

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikacije

Enoksaparinnatrij je kontraindiciran u bolesnika sa:

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

- Sljedivost

Heparini niske molekulske mase su biološki lijekovi. Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

• *Općenito*

Enoksaparinnatrij i drugi heparini niske molekulske mase ne mogu se međusobno zamjenjivati (jedinicu za jedinicu). Ti se lijekovi razlikuju prema načinu proizvodnje, molekulskoj masi,

specifičnoj anti-Xa i anti-IIa aktivnosti, jedinicama, dozama te kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti. To dovodi do razlika u farmakokinetici i povezanim biološkim aktivnostima (npr. antitrombinskoj aktivnosti i trombocitnim interakcijama). Stoga se pažljivo moraju razmotriti i slijediti upute za primjenu specifične za svaki pojedini lijek.

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

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

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

- *Praćenje broja trombocita*

U bolesnika s brojem trombocita ispod 80 G/L koji boluju od maligne bolesti, antikoagulacijska terapija može se razmotriti od slučaja do slučaja i preporučuje se pažljivo praćenje.

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

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

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

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

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

- *Krvarenje*

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

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

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

- *Laboratorijske pretrage*

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

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

- *Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija*

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

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

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

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

- *Nekroza kože / kožni vaskulitis*

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

- *Postupci perkutane koronarne intervencije*

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

- *Akutni infektivni endokarditis*

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

- *Mehanički umjetni srčani zalisci*

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

- *Trudnice s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima*

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

- *Starije osobe*

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

- *Oštećenje funkcije bubrega*

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

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

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

- *Oštećenje funkcije jetre*

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

- *Niska tjelesna težina*

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

- *Pretili bolesnici*

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

- *Hiperkalijemija*

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

Sadržaj natrija

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

Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuje se istodobna primjena:

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

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

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

Istodobna primjena uz oprez:

Sljedeći se lijekovi mogu primjenjivati zajedno s enoksaparinnatrijem uz oprez:

- *Ostali lijekovi koji utječu na hemostazu, kao što su:*
 - inhibitori agregacije trombocita, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u antiagregacijskoj dozi (kardioprotekcija), klopidoogrel, tiklopidin i antagoniste glikoproteina IIb/IIIa indicirane kod akutnog koronarnog sindroma zbog rizika od krvarenja
 - dekstran 40
 - sistemski glukokortikoidi
- *Lijekovi koji povišuju razinu kalija:*

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala dokaze fetotoksičnosti ni teratogenosti (vidjeti dio 5.3).

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da enoksaparin minimalno prolazi kroz placentu.

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

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

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Režim liječenja enoksaparinatrijem koji se primjenjivao u tim kliničkim ispitivanjima razlikovao se ovisno o indikacijama. Doza enoksaparinatrija iznosila je 4000 IU (40 mg) s.c. jedanput na dan za profilaksu DVT-a nakon kirurškog zahvata ili u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću i izuzetno ograničenom pokretljivošću. Kod liječenja DVT-a praćenog PE-om ili bez njega, bolesnici su primali enoksaparinatrij u supkutanoj dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati ili u supkutanoj dozi od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan. U kliničkim ispitivanjima primjene za liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez Q-zupca, doza je iznosila 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. svakih 12 sati, dok je u kliničkom ispitivanju primjene za liječenje akutnog STEMI-ja režim liječenja enoksaparinatrijem uključivao primjenu intravenske bolusne doze od 3000 IU (30 mg), nakon koje se primjenjivala supkutana doza od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati.

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

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

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

Tablični prikaz nuspojava

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

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

Poremećaji krvi i limfnog sustava

- Često: krvarenje, hemoragijska anemija*, trombocitopenija, trombocitoza
- Rijetko: eozinofilija*

- Rijetko: slučajevi imunoalergijske trombocitopenije s trombozom; u nekima od tih slučajeva tromboza je dovela do komplikacija infarkta organa ili ishemije ekstremiteta (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji imunološkog sustava

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

Poremećaji živčanog sustava

- Često: glavobolja*

Krvožilni poremećaji

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

Poremećaji jetre i žuči

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

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

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

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

Pretrage

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

Opis odabranih nuspojava

Krvarenja

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

Retroperitonejska i intrakranijalna krvarenja uvijek su se smatrala velikima.

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

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

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

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

Trombocitopenija i tromboza (vidjeti dio 4.4 Praćenje broja trombocita)

Organski sustav	Profilaksa u kirurških bolesnika	Profilaksa u medikament ozno liječenih bolesnika	Liječenje u bolesnika s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	Produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću	Liječenje u bolesnika s nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez Q-zupca	Liječenje u bolesnika s akutnim STEMI-jem
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	<i>Vrlo često: trombocitoza^b</i> <i>Često: trombocitopenija</i>	<i>Manje često: trombocitopenija</i>	<i>Vrlo često: trombocitoza^b</i> <i>Često: trombocitopenija</i>	<i>Nepoznato: trombocitopenija</i>	<i>Manje često: trombocitopenija</i>	<i>Često: trombocitoza^b, trombocitopenija</i> <i>Vrlo rijetko: imunoalergijska trombocitopenija</i>

^b: Povišena razina trombocita > 400 G/l

Pedijatrijska populacija

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

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

Liječenje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Inhixa je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodinamički učinci

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

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

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

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti povezane s kirurškim zahvatom

- Produljena profilaksa VTE-a nakon ortopedskog kirurškog zahvata

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

Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tablici.

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

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

- Produljena profilaksa DVT-a nakon onkološkog kirurškog zahvata

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

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

U dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju s paralelnim skupinama, enoksaparinnatrij u dozi od 2000 IU (20 mg) ili 4000 IU (40 mg) supkutano jedanput na dan uspoređivao se s placebom u profilaksi DVT-a u medikamentozno liječenih bolesnika s izuzetno ograničenom pokretljivošću

tijekom akutne bolesti (što se definiralo kao duljina hodne pruge < 10 metara tijekom ≥ 3 dana). U tom su ispitivanju sudjelovali bolesnici sa zatajenjem srca (NYHA kategorije III ili IV), akutnim respiratornim zatajenjem ili kompliciranom kroničnom respiratornom insuficijencijom te akutnom infekcijom ili akutnom reumatskom bolešću, povezanim s najmanje jednim faktorom rizika za VTE (dob ≤ 75 godina, rak, prethodni VTE, pretilost, varikozne vene, hormonska terapija te kronično srčano ili respiratorno zatajenje).

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

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

Približno 3 mjeseca nakon uključivanja u ispitivanje, incidencija VTE-a i dalje je bila značajno niža u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 4000 IU (40 mg) nego u onoj koja je primala placebo. Stopa svih krvarenja i velikih krvarenja iznosila je 8,6% odnosno 1,1% u skupini koja je primala placebo, 11,7% odnosno 0,3% u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 2000 IU (20 mg) te 12,6% odnosno 1,7% u skupini koja je primala enoksaparinnatrij u dozi od 4000 IU (40 mg).

Liječenje DVT-a praćenog PE-om ili bez njega

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

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

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

Produljeno liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću

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

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

Tablica. Djelotvornost i sigurnost ishoda u ispitivanju RIETECAT

Ishod	Enoksaparin N=3526	Drugi heparini niske molekulske mase N=925	Prilagođeni omjeri hazarda enoksaparin/drugi heparini niske molekulske mase [95 % interval pouzdanosti]
Ponavljanje VTE-a	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817 [0,499-1,336]

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

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

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

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

Liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovao je 3171 bolesnik uključen u ispitivanje u akutnoj fazi nestabilne angine ili infarkta miokarda bez Q-zupca. Bolesnici su bili randomizirani da u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (100 do 325 mg jedanput na dan) primaju enoksaparin natrij u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. svakih 12 sati ili nefrakcionirani heparin u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u. Bolesnici su se morali liječiti u bolnici tijekom najmanje 2 a najviše 8 dana, do kliničke stabilizacije, postupaka revaskularizacije ili otpusta iz bolnice. Bolesnike se moralo pratiti do 30 dana. U usporedbi s heparinom, enoksaparin natrij je značajno snizio kombiniranu incidenciju angine pectoris, infarkta miokarda i smrti, uz sniženje s 19,8 na 16,6% (smanjenje

relativnog rizika: 16,2%) 14. dana. To sniženje kombinirane incidencije bilo je održano nakon 30 dana (s 23,3 na 19,8%; smanjenje relativnog rizika: 15%).

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

Liječenje akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovalo je 20 479 bolesnika sa STEMI-jem koji su bili kandidati za primanje fibrinolitičke terapije. Bolesnici su bili randomizirani za primanje enoksaparinnatrija u jednokratnoj bolusnoj dozi od 3000 IU (30 mg) i.v. plus 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c., nakon kojih su slijedile supkutane injekcije enoksaparinnatrija u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati, ili za primanje nefrakcioniranog heparina u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u tijekom 48 sati. Svi su bolesnici primali i acetilsalicilatnu kiselinu tijekom najmanje 30 dana.

Strategija doziranja enoksaparinnatrija bila je prilagođena u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i starijih bolesnika u dobi od najmanje 75 godina. Supkutane injekcije enoksaparinnatrija primjenjivale su se do otpusta iz bolnice ili tijekom najviše osam dana (što god je nastupilo prvo).

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

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

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

Povoljan učinak enoksaparinnatrija na primarnu mjeru ishoda bio je dosljedan u svim ključnim podskupinama, uključujući podskupine prema dobi, spolu, mjestu infarkta, šećernoj bolesti u anamnezi, infarktu miokarda u anamnezi, vrsti primijenjenog fibrinolitika i vremenu do liječenja ispitivanim lijekom.

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

Stopa kompozitne mjere ishoda, koja je uključivala smrt, ponovljeni infarkt miokarda ili intrakranijalno krvarenje (mjerilo neto kliničke koristi), nakon 30 dana bila je značajno niža ($p < 0,0001$) u skupini koja je primala enoksaparinnatrij (10,1%) nego u onoj liječenoj heparinom (12,2%), što predstavlja smanjenje relativnog rizika za 17% u korist liječenja enoksaparinnatrijem. Incidencija velikih krvarenja nakon 30 dana bila je značajno viša ($p < 0,0001$) u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem (2,1%) nego u onoj koja je primala heparin (1,4%). Incidencija gastrointestinalnog krvarenja bila je viša u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem (0,5%) nego u onoj koja je primala heparin (0,1%), dok je incidencija intrakranijalnog krvarenja bila slična u obje skupine (0,8% uz enoksaparinnatrij naspram 0,7% uz heparin).

Povoljan učinak enoksaparinnatrija na primarnu mjeru ishoda primijećen tijekom prvih 30 dana održao se tijekom 12-mjesečnog razdoblja praćenja.

Oštećenje funkcije jetre

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opće značajke

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

Apsorpcija

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

Mogu se koristiti različite doze i formulacije te režimi doziranja.

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

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

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

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

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

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

Enoksaparinnatrij je tvar s niskom stopom klirensa; srednja vrijednost plazmatskog klirensa anti-Xa aktivnosti nakon 6-satne i.v. infuzije doze od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) iznosi 0,74 l/h.

Čini se da je eliminacija jednofazna, a poluvijek se kreće u rasponu od približno 5 sati nakon jednokratne supkutane doze do približno 7 sati nakon ponovljene primjene.

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

Posebne populacije

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Hemodijaliza

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

Tjelesna težina

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

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

Farmakokinetičke interakcije

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Supkutana injekcija

Ne miješati s drugim lijekovima.

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

Enoksaparinatrij se može sigurno primjenjivati s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju (vidjeti dio 4.2).

6.3 Rok valjanosti

Napunjena štrcaljka

3 godine

Lijek razrijeđen otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju.

8 sati

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,4 ml otopine u:

- štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil-gume i žutim klipom od polipropilena s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu. Štrcaljke mogu dodatno biti opremljene štitnikom za iglu ili štitnikom igle s ručnim mehanizmom; ili

- štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil-gume i bijelim klipom od polikarbonata s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu. Štrcaljke mogu dodatno biti opremljene UltraSafe Passive štitnikom za iglu

Pakiranja od:

- 2, 5, 6, 10, 20, 30 i 50 napunjenih štrcaljki
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 i 90 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu
- 2, 6, 10, 20 i 50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu s ručnim mehanizmom
- 2 i 6 napunjenih štrcaljki s UltraSafe Passive štitnikom za iglu

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

UPUTE ZA UPORABU: NAPUNJENA ŠTRCALJKA

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom bez štitnika za iglu

Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

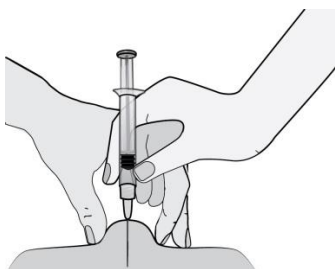


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.**

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van.



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom sa štitnikom za iglu

Vaša napunjena štrcaljka može imati pričvršćen štitnik za iglu radi zaštite od ozljeda ubodom igle. Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

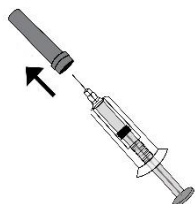
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

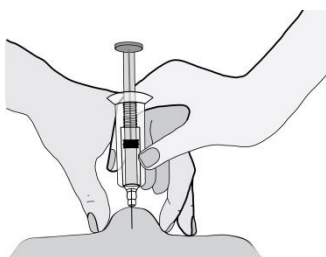


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

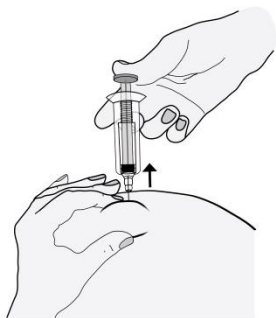
- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



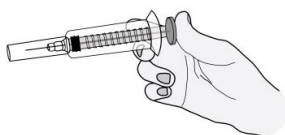
- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.
- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van. Nemojte otpustiti pritisak na klip!



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10)** Snažno potisnite klip. Štitnik za iglu u obliku plastičnog cilindra automatski će biti aktiviran i u potpunosti će pokriti iglu.

"KLIK"



- 11)** Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom s UltraSafe Passive štitnikom za iglu

Vaša napunjena štrcaljka može imati UltraSafe Passive štitnik za iglu radi zaštite od ozljeda ubodom igle. Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

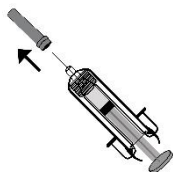
- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

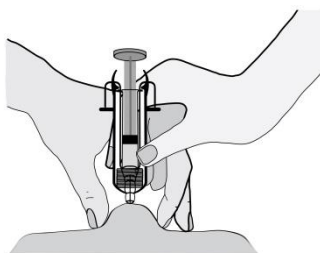


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

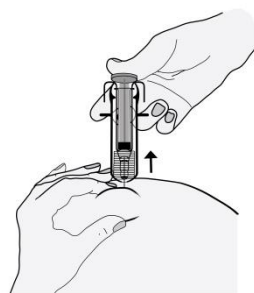
Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van. Nemojte otpustiti pritisak na klip!



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Otpustite pritisak na klip i dopustite štrcaljki da klizne prema gore sve dok štitnik ne prekrije cijelu iglu i čvrsto sjedne na mjesto



- 11)** Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom sa štitnikom za iglu s ručnim mehanizmom

Vaša napunjena štrcaljka može imati pričvršćen štitnik za iglu s ručnim mehanizmom radi zaštite od ozljeda ubodom igle. Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

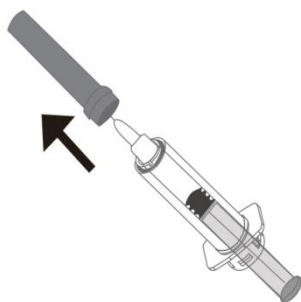
- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

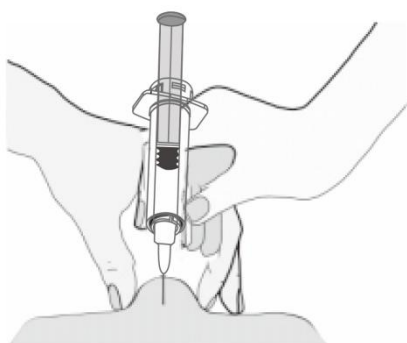


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

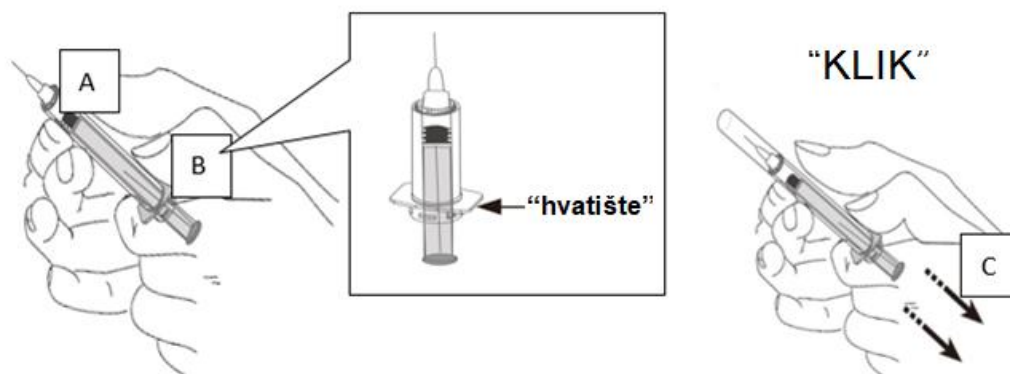
- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van. Nemojte otpustiti pritisak na klip!



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Čvrsto držite cijev štrcaljke jednom rukom (A). Drugom rukom držite hvatište, "kriľca" štrcaljke (B), i povucite hvatište dok ne začujete zvuk škljocanja (C). Sada je korištena igla u potpunosti

zaštićena.



- 11)** Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nizozemska

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

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15/09/2016
Datum posljednje obnove odobrenja: 26/08/2021

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Inhixa 6000 IU (60 mg)/0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

10 000 IU/ml (100 mg/ml) otopina za injekciju

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6000 IU anti-Xa aktivnosti enoksaparinatrija (**enoxaparin sodium**) (što odgovara 60 mg) u 0,6 ml vode za injekcije.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

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

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (injekcija).
Bistra, bezbojna do blijedožuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Inhixa indiciran je u odraslih za:

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti u umjereno rizičnih i visokorizičnih kirurških bolesnika

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

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

Profilaksa venske tromboembolije u medikamentozno liječenih bolesnika

Preporučena doza enoksaparinnatrija je 4000 IU (40 mg) jedanput na dan s.c. injekcijom.

Liječenje enoksaparinnatrijem propisuje se na najmanje 6 do 14 dana, neovisno o statusu oporavka (npr. pokretljivosti). Nije utvrđena korist liječenja duljeg od 14 dana.

Liječenje DVT-a i PE-a

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

Režim doziranja treba odabrati liječnik na temelju individualne ocjene koja uključuje procjenu tromboembolijskog rizika i rizika od krvarenja. Režim doziranja od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan treba koristiti u bolesnika bez komplikacija u kojih je rizik od ponovne pojave VTE-a nizak.

Režim doziranja od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan treba koristiti u svih ostalih bolesnika, kao što su pretili bolesnici, bolesnici sa simptomatskim PE-om, rakom, rekurentnim VTE-om ili proksimalnom trombozom (trombozom ilijačne vene).

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

U produljenom liječenju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevenciji njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću liječnici moraju pažljivo procijeniti individualne rizike od tromboembolije i krvarenja u bolesnika.

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

Sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka tijekom hemodijalize

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

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

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

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

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

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

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost enoksaparinnatrija u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene.

Starije osobe

Kod svih indikacija osim STEMI-ja nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika, osim ako im je narušena bubrežna funkcija (vidjeti odlomak „Oštećenje funkcije bubrega” u nastavku i dio 4.4). Za liječenje akutnog STEMI-ja u starijih bolesnika u dobi od ≤ 75 godina ne smije se primijeniti početna intravenska bolusna doza. Primjenu treba započeti supkutanom dozom od 75 IU/kg (0,75 mg/kg) svakih 12 sati (najviše 7500 IU [75 mg] samo za svaku od prve dvije supkutane doze, nakon kojih se liječenje nastavlja supkutanom dozom od 75 IU/kg [0,75 mg/kg]). Za doziranje u starijih bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije vidjeti odlomak „Oštećenje funkcije bubrega” u nastavku i dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

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

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

- Teško oštećenje funkcije bubrega

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

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

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

Preporučene prilagodbe doze ne odnose se na primjenu kod hemodijalize.

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

Način primjene

Lijek Inhixa nije indiciran za intramuskularnu primjenu i ne smije se primijenjivati tim putem.

Za profilaksu venske tromboembolijske bolesti nakon kirurškog zahvata, liječenje DVT-a i PE-a, produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću, te liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja, enoksaparinatrij treba primjenjivati supkutanom injekcijom.

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

Napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu odmah je spremna za korištenje.

Kada se koriste ampule ili višedozne bočice, preporučuje se uporaba tuberkulinske štrcaljke ili njezina ekvivalenta, kako bi se osiguralo izvlačenje odgovarajućeg volumena lijeka.

- Tehnika supkutanog injiciranja:
Poželjno je primijeniti injekciju dok je bolesnik u ležećem položaju. Enoksaparinatrij se primjenjuje dubokom supkutanom injekcijom.

Kod uporabe napunjenih štrcaljki mjehurić zraka se ne smije uklanjati iz štrcaljke prije primjene injekcije kako ne bi došlo do gubitka lijeka. Kada količinu lijeka koja će se injicirati morate prilagoditi prema tjelesnoj težini bolesnika, upotrijebite građiranu napunjenu štrcaljku i prilagodite volumen izbacivanjem viška prije injekcije. Imajte na umu da u nekim slučajevima zbog oznaka na štrcaljki

neće biti moguće prilagoditi volumen na točnu dozu, pa ga u tom slučaju treba zaokružiti na sljedeću najbližu oznaku.

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

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

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

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

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

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

Za intravensku se injekciju može upotrijebiti višedozna bočica ili napunjena štrcaljka.

Enoksaparinnatrij treba primijeniti kroz intravensku liniju. Ne smije se miješati ni primjenjivati istodobno s drugim lijekovima. Da bi se izbjeglo potencijalno miješanje enoksaparinnatrija s drugim lijekovima, odabrani intravenski pristup treba isprati dostatnom količinom otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) ili 5 %-tne vodene otopine glukoze za injekciju prije i nakon intravenske bolusne primjene enoksaparinnatrija kako bi se uklonili tragovi lijekova s otvora intravenske linije (porta). Enoksaparinnatrij se može sigurno primjenjivati zajedno s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju.

- Početna bolusna doza od 3000 IU (30 mg)

Za početnu bolusnu dozu od 3000 IU (30 mg), uzmite enoksaparinnatrij u građiranoj napunjenoj štrcaljki i izbacite višak volumena tako da u njoj ostane samo 3000 IU (30 mg) lijeka. Dozu od 3000 IU (30 mg) tada možete injicirati izravno u intravensku liniju.

- Dodatna bolusna doza za PCI kada je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona

U bolesnika koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji potrebno je primijeniti dodatnu intravensku bolusnu dozu od 30 IU/kg (0,3 mg/kg) ako je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona.

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

Da bi se dobila otopina od 300 IU/ml (3 mg/ml) kada se koristi napunjena štrcaljka sa 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrija, preporučuje se upotrijebiti infuzijsku vrećicu volumena 50 ml (npr. s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju) na sljedeći način:

Štrcaljkom izvucite 30 ml iz infuzijske vrećice i bacite tekućinu. Injicirajte sav sadržaj napunjene štrcaljke sa 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrija u 20 ml otopine koja je preostala u vrećici. Nježno promiješajte sadržaj vrećice. Štrcaljkom izvucite potreban volumen razrijeđene otopine za primjenu u intravensku liniju.

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

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

Tjelesna težina	Potrebna doza 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		Volumen koji treba injicirati nakon razrjeđivanja do konačne koncentracije od 300 IU/ml (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

- Injekcija u arterijsku liniju:

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

Prelazak s enoksaparinnatrija na oralne antikoagulanse i obratno

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

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

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

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

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

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

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

Primjena kod spinalne/epiduralne anestezije ili lumbalne punkcije

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

- Pri dozama koje se koriste za profilaksu

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

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

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

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

- Pri dozama koje se koriste za liječenje

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

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikacije

Enoksaparinnatrij je kontraindiciran u bolesnika sa:

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

- Sljedivost

Heparini niske molekulske mase su biološki lijekovi. Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

• Općenito

Enoksaparinnatrij i drugi heparini niske molekulske mase ne mogu se međusobno zamjenjivati (jedinicu za jedinicu). Ti se lijekovi razlikuju prema načinu proizvodnje, molekulskoj masi,

specifičnoj anti-Xa i anti-IIa aktivnosti, jedinicama, dozama te kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti. To dovodi do razlika u farmakokinetici i povezanim biološkim aktivnostima (npr. antitrombinskoj aktivnosti i trombocitnim interakcijama). Stoga se pažljivo moraju razmotriti i slijediti upute za primjenu specifične za svaki pojedini lijek.

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

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

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

- *Praćenje broja trombocita*

U bolesnika s brojem trombocita ispod 80 G/L koji boluju od maligne bolesti, antikoagulacijska terapija može se razmotriti od slučaja do slučaja i preporučuje se pažljivo praćenje.

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

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

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

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

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

- *Krvarenje*

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

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

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

- *Laboratorijske pretrage*

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

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

- *Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija*

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

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

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

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

- *Nekroza kože / kožni vaskulitis*

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

- *Postupci perkutane koronarne intervencije*

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

- *Akutni infektivni endokarditis*

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

- *Mehanički umjetni srčani zalisci*

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

- *Trudnice s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima*

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

- *Starije osobe*

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

- *Oštećenje funkcije bubrega*

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

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

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

- *Oštećenje funkcije jetre*

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

- *Niska tjelesna težina*

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

- *Pretili bolesnici*

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

- *Hiperkalijemija*

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

Sadržaj natrija

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

Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuje se istodobna primjena:

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

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

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

Istodobna primjena uz oprez:

Sljedeći se lijekovi mogu primjenjivati zajedno s enoksaparin-natrijem uz oprez:

- *Ostali lijekovi koji utječu na hemostazu, kao što su:*
 - inhibitori agregacije trombocita, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u antiagregacijskoj dozi (kardioprotekcija), klopidogrel, tiklopidin i antagoniste glikoproteina IIb/IIIa indicirane kod akutnog koronarnog sindroma zbog rizika od krvarenja
 - dekstran 40
 - sistemski glukokortikoidi
- *Lijekovi koji povišuju razinu kalija:*

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala dokaze fetotoksičnosti ni teratogenosti (vidjeti dio 5.3).

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da enoksaparin minimalno prolazi kroz placentu.

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

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

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Režim liječenja enoksaparinatrijem koji se primjenjivao u tim kliničkim ispitivanjima razlikovao se ovisno o indikacijama. Doza enoksaparinatrija iznosila je 4000 IU (40 mg) s.c. jedanput na dan za profilaksu DVT-a nakon kirurškog zahvata ili u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću i izuzetno ograničenom pokretljivošću. Kod liječenja DVT-a praćenog PE-om ili bez njega, bolesnici su primali enoksaparinatrij u supkutanoj dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati ili u supkutanoj dozi od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan. U kliničkim ispitivanjima primjene za liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez Q-zupca, doza je iznosila 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. svakih 12 sati, dok je u kliničkom ispitivanju primjene za liječenje akutnog STEMI-ja režim liječenja enoksaparinatrijem uključivao primjenu intravenske bolusne doze od 3000 IU (30 mg), nakon koje se primjenjivala supkutana doza od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati.

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

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

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

Tablični prikaz nuspojava

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

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

Poremećaji krvi i limfnog sustava

- Često: krvarenje, hemoragijska anemija*, trombocitopenija, trombocitoza
- Rijetko: eozinofilija*

- Rijetko: slučajevi imunoalergijske trombocitopenije s trombozom; u nekima od tih slučajeva tromboza je dovela do komplikacija infarkta organa ili ishemije ekstremiteta (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji imunološkog sustava

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

Poremećaji živčanog sustava

- Često: glavobolja*

Krvožilni poremećaji

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

Poremećaji jetre i žuči

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

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

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

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

Pretrage

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

Opis odabranih nuspojava

Krvarenja

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

Retroperitonejska i intrakranijalna krvarenja uvijek su se smatrala velikima.

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

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

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

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

Trombocitopenija i tromboza (vidjeti dio 4.4 Praćenje broja trombocita)

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

^β: Povišena razina trombocita > 400 G/l

Pedijatrijska populacija

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

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

Liječenje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Inhixa je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodinamički učinci

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

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

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

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti povezane s kirurškim zahvatom

- Produljena profilaksa VTE-a nakon ortopedskog kirurškog zahvata

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

Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tablici.

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

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

- Produljena profilaksa DVT-a nakon onkološkog kirurškog zahvata

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

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

U dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju s paralelnim skupinama, enoksaparinnatrij u dozi od 2000 IU (20 mg) ili 4000 IU (40 mg) supkutano jedanput na dan uspoređivao se s placebom u profilaksi DVT-a u medikamentozno liječenih bolesnika s izuzetno ograničenom pokretljivošću

tijekom akutne bolesti (što se definiralo kao duljina hodne pruge < 10 metara tijekom ≥ 3 dana). U tom su ispitivanju sudjelovali bolesnici sa zatajenjem srca (NYHA kategorije III ili IV), akutnim respiratornim zatajenjem ili kompliciranom kroničnom respiratornom insuficijencijom te akutnom infekcijom ili akutnom reumatskom bolešću, povezanim s najmanje jednim faktorom rizika za VTE (dob ≤ 75 godina, rak, prethodni VTE, pretilost, varikozne vene, hormonska terapija te kronično srčano ili respiratorno zatajenje).

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

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

Približno 3 mjeseca nakon uključivanja u ispitivanje, incidencija VTE-a i dalje je bila značajno niža u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 4000 IU (40 mg) nego u onoj koja je primala placebo. Stopa svih krvarenja i velikih krvarenja iznosila je 8,6% odnosno 1,1% u skupini koja je primala placebo, 11,7% odnosno 0,3% u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 2000 IU (20 mg) te 12,6% odnosno 1,7% u skupini koja je primala enoksaparinnatrij u dozi od 4000 IU (40 mg).

Liječenje DVT-a praćenog PE-om ili bez njega

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

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

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

Produljeno liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću

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

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

Tablica. Djelotvornost i sigurnost ishoda u ispitivanju RIETECAT

Ishod	Enoksaparin N=3526	Drugi heparini niske molekulske mase N=925	Prilagođeni omjeri hazarda enoksaparin/drugi heparini niske molekulske mase [95 % interval pouzdanosti]
Ponavljanje VTE-a	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817 [0,499-1,336]

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

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

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

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

Liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovao je 3171 bolesnik uključen u ispitivanje u akutnoj fazi nestabilne angine ili infarkta miokarda bez Q-zupca. Bolesnici su bili randomizirani da u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (100 do 325 mg jedanput na dan) primaju enoksaparin natrij u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. svakih 12 sati ili nefrakcionirani heparin u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u. Bolesnici su se morali liječiti u bolnici tijekom najmanje 2 a najviše 8 dana, do kliničke stabilizacije, postupaka revaskularizacije ili otpusta iz bolnice. Bolesnike se moralo pratiti do 30 dana. U usporedbi s heparinom, enoksaparin natrij je značajno snizio kombiniranu incidenciju angine pectoris, infarkta miokarda i smrti, uz sniženje s 19,8 na 16,6% (smanjenje

relativnog rizika: 16,2%) 14. dana. To sniženje kombinirane incidencije bilo je održano nakon 30 dana (s 23,3 na 19,8%; smanjenje relativnog rizika: 15%).

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

Liječenje akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovalo je 20 479 bolesnika sa STEMI-jem koji su bili kandidati za primanje fibrinolitičke terapije. Bolesnici su bili randomizirani za primanje enoksaparinnatrija u jednokratnoj bolusnoj dozi od 3000 IU (30 mg) i.v. plus 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c., nakon kojih su slijedile supkutane injekcije enoksaparinnatrija u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati, ili za primanje nefrakcioniranog heparina u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u tijekom 48 sati. Svi su bolesnici primali i acetilsalicilatnu kiselinu tijekom najmanje 30 dana.

Strategija doziranja enoksaparinnatrija bila je prilagođena u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i starijih bolesnika u dobi od najmanje 75 godina. Supkutane injekcije enoksaparinnatrija primjenjivale su se do otpusta iz bolnice ili tijekom najviše osam dana (što god je nastupilo prvo).

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

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

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

Povoljan učinak enoksaparinnatrija na primarnu mjeru ishoda bio je dosljedan u svim ključnim podskupinama, uključujući podskupine prema dobi, spolu, mjestu infarkta, šećernoj bolesti u anamnezi, infarktu miokarda u anamnezi, vrsti primijenjenog fibrinolitika i vremenu do liječenja ispitivanim lijekom.

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

Stopa kompozitne mjere ishoda, koja je uključivala smrt, ponovljeni infarkt miokarda ili intrakranijalno krvarenje (mjerilo neto kliničke koristi), nakon 30 dana bila je značajno niža ($p < 0,0001$) u skupini koja je primala enoksaparinnatrij (10,1%) nego u onoj liječenoj heparinom (12,2%), što predstavlja smanjenje relativnog rizika za 17% u korist liječenja enoksaparinnatrijem. Incidencija velikih krvarenja nakon 30 dana bila je značajno viša ($p < 0,0001$) u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem (2,1%) nego u onoj koja je primala heparin (1,4%). Incidencija gastrointestinalnog krvarenja bila je viša u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem (0,5%) nego u onoj koja je primala heparin (0,1%), dok je incidencija intrakranijalnog krvarenja bila slična u obje skupine (0,8% uz enoksaparinnatrij naspram 0,7% uz heparin).

Povoljan učinak enoksaparinnatrija na primarnu mjeru ishoda primijećen tijekom prvih 30 dana održao se tijekom 12-mjesečnog razdoblja praćenja.

Oštećenje funkcije jetre

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opće značajke

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

Apsorpcija

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

Mogu se koristiti različite doze i formulacije te režimi doziranja.

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

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

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

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

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

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

Enoksaparinnatrij je tvar s niskom stopom klirensa; srednja vrijednost plazmatskog klirensa anti-Xa aktivnosti nakon 6-satne i.v. infuzije doze od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) iznosi 0,74 l/h.

Čini se da je eliminacija jednofazna, a poluvijek se kreće u rasponu od približno 5 sati nakon jednokratne supkutane doze do približno 7 sati nakon ponovljene primjene.

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

Posebne populacije

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Hemodijaliza

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

Tjelesna težina

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

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

Farmakokinetičke interakcije

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Supkutana injekcija

Ne miješati s drugim lijekovima.

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

Enoksaparinnatrij se može sigurno primjenjivati s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju (vidjeti dio 4.2).

6.3 Rok valjanosti

Napunjena štrcaljka

3 godine

Lijek razrijeđen otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju.

8 sati

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,6 ml otopine u:

- graduiranoj štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil-gume i narančastim klipom od polipropilena s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu. Štrcaljke mogu dodatno biti opremljene štitnikom za iglu ili štitnikom igle s ručnim mehanizmom; ili

- graduiranoj štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil-gume i bijelim klipom od polikarbonata s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu. Štrcaljke mogu dodatno biti opremljene UltraSafe Passive štitnikom za iglu

Pakiranja od:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 i 50 napunjenih štrcaljki
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 i 50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu
- 6, 10, 12, 20, 24 i 50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu s ručnim mehanizmom
- 2 i 10 napunjenih štrcaljki s UltraSafe Passive štitnikom za iglu

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

UPUTE ZA UPORABU: NAPUNJENA ŠTRCALJKA

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom bez štitnika za iglu

Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

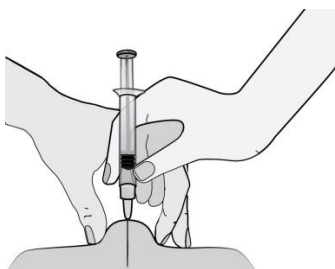


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.**

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trбуhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van.



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom sa štitnikom za iglu

Vaša napunjena štrcaljka može imati pričvršćen štitnik za iglu radi zaštite od ozljeda ubodom igle. Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

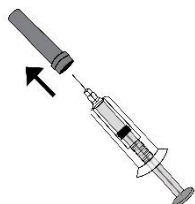
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

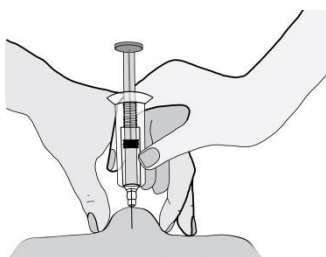


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

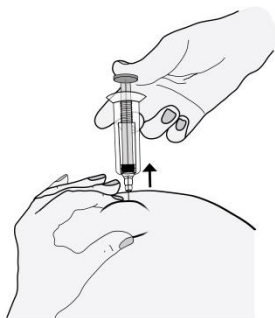
- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



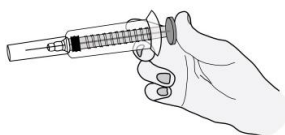
- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.
- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van. Nemojte otpustiti pritisak na klip!



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10)** Snažno potisnite klip. Štitnik za iglu u obliku plastičnog cilindra automatski će biti aktiviran i u potpunosti će pokriti iglu.

"KLIK"



- 11)** Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom s UltraSafe Passive štitnikom za iglu

Vaša napunjena štrcaljka može imati UltraSafe Passive štitnik za iglu radi zaštite od ozljeda ubodom igle. Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

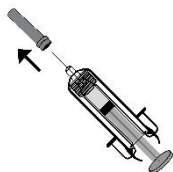
- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

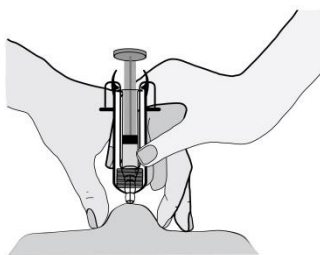


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

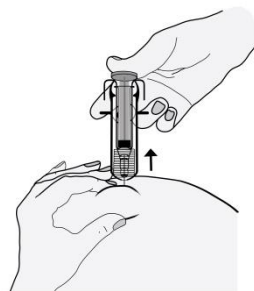
Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van. Nemojte otpustiti pritisak na klip!



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Otpustite pritisak na klip i dopustite štrcaljki da klizne prema gore sve dok štitnik ne prekrije cijelu iglu i čvrsto sjedne na mjesto



- 11)** Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom sa štitnikom za iglu s ručnim mehanizmom

Vaša napunjena štrcaljka može imati pričvršćen štitnik za iglu s ručnim mehanizmom radi zaštite od ozljeda ubodom igle. Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

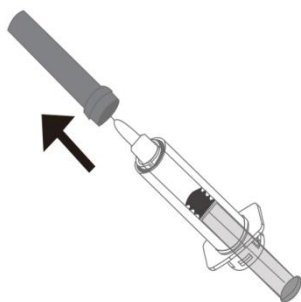
- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

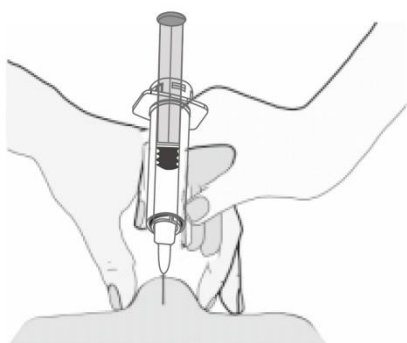


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

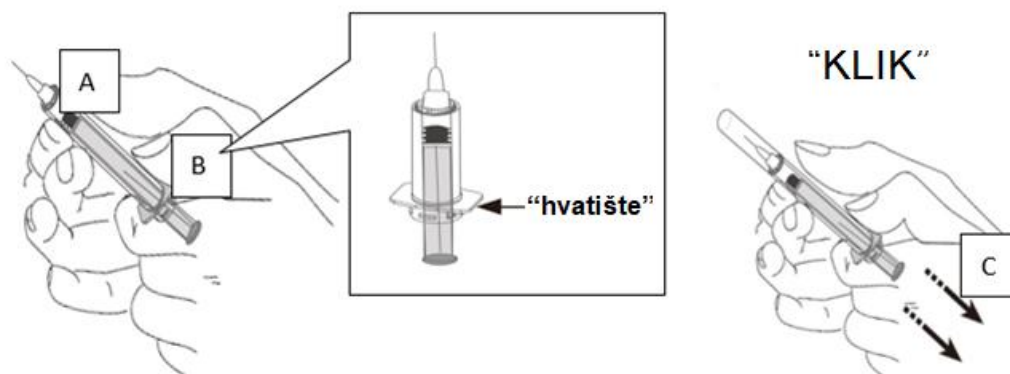
- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van. Nemojte otpustiti pritisak na klip!



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Čvrsto držite cijev štrcaljke jednom rukom (A). Drugom rukom držite hvatište, "kriľca" štrcaljke (B), i povucite hvatište dok ne začujete zvuk škljocanja (C). Sada je korištena igla u potpunosti

zaštićena.



- 11)** Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nizozemska

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

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15/09/2016

Datum posljednje obnove odobrenja: 26/08/2021

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Inhixa 8000 IU (80 mg)/0,8 ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

10 000 IU/ml (100 mg/ml) otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

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

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (injekcija).
Bistra, bezbojna do blijedožuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Inhixa indiciran je u odraslih za:

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti u umjereno rizičnih i visokorizičnih kirurških bolesnika

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

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

Profilaksa venske tromboembolije u medikamentozno liječenih bolesnika

Preporučena doza enoksaparinnatrija je 4000 IU (40 mg) jedanput na dan s.c. injekcijom.

Liječenje enoksaparinnatrijem propisuje se na najmanje 6 do 14 dana, neovisno o statusu oporavka (npr. pokretljivosti). Nije utvrđena korist liječenja duljeg od 14 dana.

Liječenje DVT-a i PE-a

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

Režim doziranja treba odabrati liječnik na temelju individualne ocjene koja uključuje procjenu tromboembolijskog rizika i rizika od krvarenja. Režim doziranja od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan treba koristiti u bolesnika bez komplikacija u kojih je rizik od ponovne pojave VTE-a nizak.

Režim doziranja od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan treba koristiti u svih ostalih bolesnika, kao što su pretili bolesnici, bolesnici sa simptomatskim PE-om, rakom, rekurentnim VTE-om ili proksimalnom trombozom (trombozom ilijačne vene).

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

U produljenom liječenju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevenciji njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću liječnici moraju pažljivo procijeniti individualne rizike od tromboembolije i krvarenja u bolesnika.

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

Sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka tijekom hemodijalize

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

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

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

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

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

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

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost enoksaparinnatrija u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene.

Starije osobe

Kod svih indikacija osim STEMI-ja nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika, osim ako im je narušena bubrežna funkcija (vidjeti odlomak „Oštećenje funkcije bubrega” u nastavku i dio 4.4). Za liječenje akutnog STEMI-ja u starijih bolesnika u dobi od ≤ 75 godina ne smije se primijeniti početna intravenska bolusna doza. Primjenu treba započeti supkutanom dozom od 75 IU/kg (0,75 mg/kg) svakih 12 sati (najviše 7500 IU [75 mg] samo za svaku od prve dvije supkutane doze, nakon kojih se liječenje nastavlja supkutanom dozom od 75 IU/kg [0,75 mg/kg]). Za doziranje u starijih bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije vidjeti odlomak „Oštećenje funkcije bubrega” u nastavku i dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

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

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

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

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

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

Preporučene prilagodbe doze ne odnose se na primjenu kod hemodijalize.

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

Način primjene

Lijek Inhixa nije indiciran za intramuskularnu primjenu i ne smije se primijenjivati tim putem.

Za profilaksu venske tromboembolijske bolesti nakon kirurškog zahvata, liječenje DVT-a i PE-a, produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću, te liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja, enoksaparinnatrij treba primjenjivati supkutanom injekcijom.

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

Napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu odmah je spremna za korištenje.

Kada se koriste ampule ili višedozne bočice, preporučuje se uporaba tuberkulinske štrcaljke ili njezina ekvivalenta, kako bi se osiguralo izvlačenje odgovarajućeg volumena lijeka.

- Tehnika supkutanog injiciranja:
Poželjno je primijeniti injekciju dok je bolesnik u ležećem položaju. Enoksaparinnatrij se primjenjuje dubokom supkutanom injekcijom.

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

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

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

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

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

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

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

Za intravensku se injekciju može upotrijebiti višedozna bočica ili napunjena štrcaljka.

Enoksaparinnatrij treba primijeniti kroz intravensku liniju. Ne smije se miješati ni primjenjivati istodobno s drugim lijekovima. Da bi se izbjeglo potencijalno miješanje enoksaparinnatrija s drugim lijekovima, odabrani intravenski pristup treba isprati dostatnom količinom otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) ili 5 %-tne vodene otopine glukoze za injekciju prije i nakon intravenske bolusne primjene enoksaparinnatrija kako bi se uklonili tragovi lijekova s otvora intravenske linije (porta). Enoksaparinnatrij se može sigurno primjenjivati zajedno s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju.

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

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

Da bi se dobila otopina od 300 IU/ml (3 mg/ml) kada se koristi napunjena štrcaljka sa 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrija, preporučuje se upotrijebiti infuzijsku vrećicu volumena 50 ml (npr. s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju) na sljedeći način:

Štrcaljkom izvucite 30 ml iz infuzijske vrećice i bacite tekućinu. Injicirajte sav sadržaj napunjene štrcaljke sa 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrija u 20 ml otopine koja je preostala u vrećici. Nježno promiješajte sadržaj vrećice. Štrcaljkom izvucite potreban volumen razrijeđene otopine za primjenu u intravensku liniju.

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

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

Tjelesna težina	Potrebna doza 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		Volumen koji treba injicirati nakon razrjeđivanja do konačne koncentracije od 300 IU/ml (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

- Injekcija u arterijsku liniju:

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

Prelazak s enoksaparinatrija na oralne antikoagulanse i obratno

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

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

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

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

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

U bolesnika koji trenutno primaju enoksaparinatrij, njegovu primjenu treba prekinuti, a primjenu DOAK-a započeti 0 do 2 sata prije nego što je trebala biti primijenjena sljedeća doza enoksaparinatrija, u skladu s informacijama iz sažetka opisa svojstava lijeka za DOAK.

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

Primjena kod spinalne/epiduralne anestezije ili lumbalne punkcije

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

- *Pri dozama koje se koriste za profilaksu*

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

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

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

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

- *Pri dozama koje se koriste za liječenje*

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

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikacije

Enoksaparinnatrij je kontraindiciran u bolesnika sa:

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

- Sljedivost

Heparini niske molekulske mase su biološki lijekovi. Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

- *Općenito*

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

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

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

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

- *Praćenje broja trombocita*

U bolesnika s brojem trombocita ispod 80 G/L koji boluju od maligne bolesti, antikoagulacijska terapija može se razmotriti od slučaja do slučaja i preporučuje se pažljivo praćenje.

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

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

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

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

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

- *Krvarenje*

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

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

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

- *Laboratorijske pretrage*

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

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

- *Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija*

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

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

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

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

- *Nekroza kože / kožni vaskulitis*

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

- *Postupci perkutane koronarne intervencije*

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

- *Akutni infektivni endokarditis*

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

- *Mehanički umjetni srčani zalisci*

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

- *Trudnice s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima*

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

- *Starije osobe*

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

- *Oštećenje funkcije bubrega*

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

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

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

- *Oštećenje funkcije jetre*

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

- *Niska tjelesna težina*

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

- *Pretili bolesnici*

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

- **Hiperkalijemija**

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

Sadržaj natrija

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

Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuje se istodobna primjena:

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

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

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

Istodobna primjena uz oprez:

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

- *Ostali lijekovi koji utječu na hemostazu, kao što su:*
 - inhibitori agregacije trombocita, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u antiagregacijskoj dozi (kardioprotekcija), klopidoogrel, tiklopidin i antagoniste glikoproteina IIb/IIIa indicirane kod akutnog koronarnog sindroma zbog rizika od krvarenja
 - dekstran 40
 - sistemski glukokortikoidi
- *Lijekovi koji povišuju razinu kalija:*

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala dokaze fetotoksičnosti ni teratogenosti (vidjeti dio 5.3).

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da enoksaparin minimalno prolazi kroz placentu.

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

Trudnice koje primaju enoksaparin natrij treba pažljivo pratiti kako bi se uočili mogući znakovi krvarenja ili prekomjerne antikoagulacije te ih treba upozoriti na rizik od krvarenja. Sveukupno, podaci pokazuju da nema dokaza povećanog rizika od krvarenja, trombocitopenije i osteoporoze u

odnosu na rizik u žena koje nisu trudne, osim rizika opaženog u trudnica s umjetnim srčanim zaliscima (vidjeti dio 4.4).

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Režim liječenja enoksaparinnatrijem koji se primjenjivao u tim kliničkim ispitivanjima razlikovao se ovisno o indikacijama. Doza enoksaparinnatrija iznosila je 4000 IU (40 mg) s.c. jedanput na dan za profilaksu DVT-a nakon kirurškog zahvata ili u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću i izuzetno ograničenom pokretljivošću. Kod liječenja DVT-a praćenog PE-om ili bez njega, bolesnici su primali enoksaparinnatrij u supkutanoj dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati ili u supkutanoj dozi od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan. U kliničkim ispitivanjima primjene za liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez Q-zupca, doza je iznosila 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. svakih 12 sati, dok je u kliničkom ispitivanju primjene za liječenje akutnog STEMI-ja režim liječenja enoksaparinnatrijem uključivao primjenu intravenske bolusne doze od 3000 IU (30 mg), nakon koje se primjenjivala supkutana doza od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati.

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

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

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

Tablični prikaz nuspojava

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

Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\leq 1/10$), često ($\leq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\leq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\leq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) ili nepoznato (ne može

se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sustava nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

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

Poremećaji imunološkog sustava

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

Poremećaji živčanog sustava

- Često: glavobolja*

Krvožilni poremećaji

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

Poremećaji jetre i žuči

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

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

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

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

Pretrage

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

Opis odabranih nuspojava

Krvarenja

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

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

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

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

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

Trombocitopenija i tromboza (vidjeti dio 4.4 Praćenje broja trombocita)

Organski sustav	Profilaksa u kirurških bolesnika	Profilaksa u medikamentozno liječenih bolesnika	Liječenje u bolesnika s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	Produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću	Liječenje u bolesnika s nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez Q-zupca	Liječenje u bolesnika s akutnim STEMI-jem
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	<i>Vrlo često: trombocitopenija^β</i> <i>Često: trombocitopenija</i>	<i>Manje često: trombocitopenija</i>	<i>Vrlo često: trombocitopenija^β</i> <i>Često: trombocitopenija</i>	<i>Nepoznato: trombocitopenija</i>	<i>Manje često: trombocitopenija</i>	<i>Često: trombocitopenija^β, trombocitopenija</i> <i>Vrlo rijetko: imunoalergijska trombocitopenija</i>

^β: Povišena razina trombocita > 400 G/l

Pedijatrijska populacija

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se

omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

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

Liječenje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Inhixa je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodinamički učinci

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

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

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

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti povezane s kirurškim zahvatom

- Produljena profilaksa VTE-a nakon ortopedskog kirurškog zahvata

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

Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tablici.

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

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

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

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

U dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju s paralelnim skupinama, enoksaparinnatrij u dozi od 2000 IU (20 mg) ili 4000 IU (40 mg) supkutano jedanput na dan uspoređivao se s placebom u profilaksi DVT-a u medikamentozno liječenih bolesnika s izuzetno ograničenom pokretljivošću tijekom akutne bolesti (što se definiralo kao duljina hodne pruge < 10 metara tijekom ≥ 3 dana). U tom su ispitivanju sudjelovali bolesnici sa zatajenjem srca (NYHA kategorije III ili IV), akutnim respiratornim zatajenjem ili kompliciranom kroničnom respiratornom insuficijencijom te akutnom infekcijom ili akutnom reumatskom bolešću, povezanim s najmanje jednim faktorom rizika za VTE

(dob ≤ 75 godina, rak, prethodni VTE, pretilost, varikozne vene, hormonska terapija te kronično srčano ili respiratorno zatajenje).

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

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

Približno 3 mjeseca nakon uključivanja u ispitivanje, incidencija VTE-a i dalje je bila značajno niža u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 4000 IU (40 mg) nego u onoj koja je primala placebo. Stopa svih krvarenja i velikih krvarenja iznosila je 8,6% odnosno 1,1% u skupini koja je primala placebo, 11,7% odnosno 0,3% u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 2000 IU (20 mg) te 12,6% odnosno 1,7% u skupini koja je primala enoksaparinnatrij u dozi od 4000 IU (40 mg).

Liječenje DVT-a praćenog PE-om ili bez njega

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

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

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

Produljeno liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću

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

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

Tablica. Djelotvornost i sigurnost ishoda u ispitivanju RIETECAT

Ishod	Enoksaparin N=3526	Drugi heparini niske molekulske mase N=925	Prilagođeni omjeri hazarda enoksaparin/drugi heparini niske molekulske mase [95 % interval pouzdanosti]
Ponavljanje VTE-a	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817 [0,499-1,336]

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

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

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

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

Liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovao je 3171 bolesnik uključen u ispitivanje u akutnoj fazi nestabilne angine ili infarkta miokarda bez Q-zupca. Bolesnici su bili randomizirani da u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (100 do 325 mg jedanput na dan) primaju enoksaparin natrij u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. svakih 12 sati ili nefrakcionirani heparin u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u. Bolesnici su se morali liječiti u bolnici tijekom najmanje 2 a najviše 8 dana, do kliničke stabilizacije, postupaka revaskularizacije ili otpusta iz bolnice. Bolesnike se moralo pratiti do 30 dana. U usporedbi s heparinom, enoksaparin natrij je značajno snizio kombiniranu incidenciju angine pektoris, infarkta miokarda i smrti, uz sniženje s 19,8 na 16,6% (smanjenje

relativnog rizika: 16,2%) 14. dana. To sniženje kombinirane incidencije bilo je održano nakon 30 dana (s 23,3 na 19,8%; smanjenje relativnog rizika: 15%).

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

Liječenje akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovalo je 20 479 bolesnika sa STEMI-jem koji su bili kandidati za primanje fibrinolitičke terapije. Bolesnici su bili randomizirani za primanje enoksaparinnatrija u jednokratnoj bolusnoj dozi od 3000 IU (30 mg) i.v. plus 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c., nakon kojih su slijedile supkutane injekcije enoksaparinnatrija u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati, ili za primanje nefrakcioniranog heparina u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u tijekom 48 sati. Svi su bolesnici primali i acetilsalicilatnu kiselinu tijekom najmanje 30 dana.

Strategija doziranja enoksaparinnatrija bila je prilagođena u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i starijih bolesnika u dobi od najmanje 75 godina. Supkutane injekcije enoksaparinnatrija primjenjivale su se do otpusta iz bolnice ili tijekom najviše osam dana (što god je nastupilo prvo).

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

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

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

Povoljan učinak enoksaparinnatrija na primarnu mjeru ishoda bio je dosljedan u svim ključnim podskupinama, uključujući podskupine prema dobi, spolu, mjestu infarkta, šećernoj bolesti u anamnezi, infarktu miokarda u anamnezi, vrsti primijenjenog fibrinolitika i vremenu do liječenja ispitivanim lijekom.

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

Stopa kompozitne mjere ishoda, koja je uključivala smrt, ponovljeni infarkt miokarda ili intrakranijalno krvarenje (mjerilo neto kliničke koristi), nakon 30 dana bila je značajno niža ($p < 0,0001$) u skupini koja je primala enoksaparinnatrij (10,1%) nego u onoj liječenoj heparinom (12,2%), što predstavlja smanjenje relativnog rizika za 17% u korist liječenja enoksaparinnatrijem. Incidencija velikih krvarenja nakon 30 dana bila je značajno viša ($p < 0,0001$) u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem (2,1%) nego u onoj koja je primala heparin (1,4%). Incidencija gastrointestinalnog krvarenja bila je viša u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem (0,5%) nego u onoj koja je primala heparin (0,1%), dok je incidencija intrakranijalnog krvarenja bila slična u obje skupine (0,8% uz enoksaparinnatrij naspram 0,7% uz heparin).

Povoljan učinak enoksaparinnatrija na primarnu mjeru ishoda primijećen tijekom prvih 30 dana održao se tijekom 12-mjesečnog razdoblja praćenja.

Oštećenje funkcije jetre

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opće značajke

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

Apsorpcija

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

Mogu se koristiti različite doze i formulacije te režimi doziranja.

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

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

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

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

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

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

Enoksaparinnatrij je tvar s niskom stopom klirensa; srednja vrijednost plazmatskog klirensa anti-Xa aktivnosti nakon 6-satne i.v. infuzije doze od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) iznosi 0,74 l/h.

Čini se da je eliminacija jednofazna, a poluvijek se kreće u rasponu od približno 5 sati nakon jednokratne supkutane doze do približno 7 sati nakon ponovljene primjene.

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

Posebne populacije

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Hemodijaliza

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

Tjelesna težina

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

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

Farmakokinetičke interakcije

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Supkutana injekcija

Ne miješati s drugim lijekovima.

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

Enoksaparinnatrij se može sigurno primjenjivati s otopinom natrijeva klorida 9mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju (vidjeti dio 4.2).

6.3 Rok valjanosti

Napunjena štrcaljka

3 godine

Lijek razrijeđen otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5%-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju.

8 sati

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,8 ml otopine u:

- graduiranoj štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil-gume i crvenim klipom od polipropilena s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu. Štrcaljke mogu dodatno biti opremljene štitnikom za iglu ili štitnikom igle s ručnim mehanizmom; ili

- graduiranoj štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil-gume i bijelim klipom od polikarbonata s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu. Štrcaljke mogu dodatno biti opremljene UltraSafe Passive štitnikom za iglu

Pakiranja od:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 i 50 napunjenih štrcaljki
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 i 50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu
- 6, 10, 12, 20, 24 i 50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu s ručnim mehanizmom
- 2 i 10 napunjenih štrcaljki s UltraSafe Passive štitnikom za iglu

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

UPUTE ZA UPORABU: NAPUNJENA ŠTRCALJKA

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom bez štitnika za iglu

Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

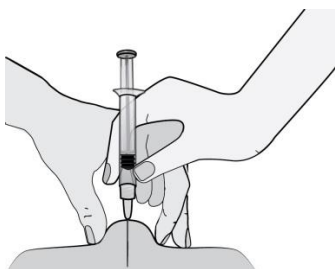


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trбуhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van.



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom sa štitnikom za iglu

Vaša napunjena štrcaljka može imati pričvršćen štitnik za iglu radi zaštite od ozljeda ubodom igle. Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

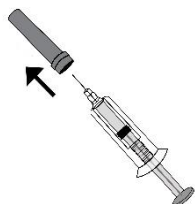
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

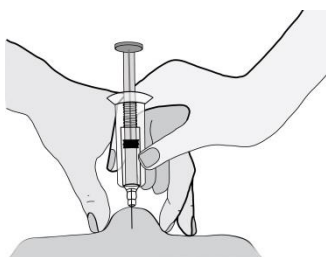


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

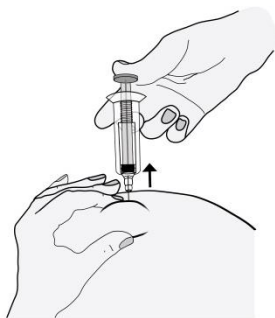
- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



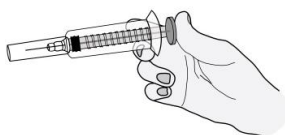
- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.
- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van. Nemojte otpustiti pritisak na klip!



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10)** Snažno potisnite klip. Štitnik za iglu u obliku plastičnog cilindra automatski će biti aktiviran i u potpunosti će pokriti iglu.

"KLIK"



- 11)** Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom s UltraSafe Passive štitnikom za iglu

Vaša napunjena štrcaljka može imati UltraSafe Passive štitnik za iglu radi zaštite od ozljeda ubodom igle. Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

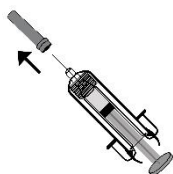
- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

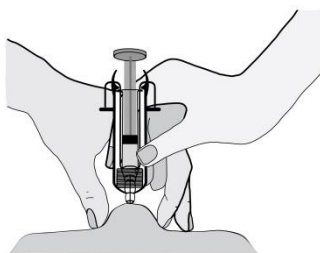


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

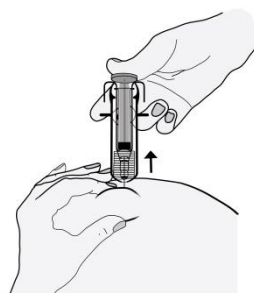
Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van. Nemojte otpustiti pritisak na klip!



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Otpustite pritisak na klip i dopustite štrcaljki da klizne prema gore sve dok štitnik ne prekrije cijelu iglu i čvrsto sjedne na mjesto



- 11)** Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom sa štitnikom za iglu s ručnim mehanizmom

Vaša napunjena štrcaljka može imati pričvršćen štitnik za iglu s ručnim mehanizmom radi zaštite od ozljeda ubodom igle. Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

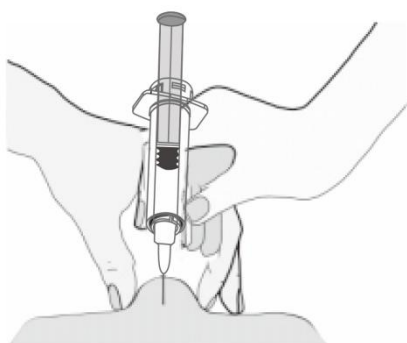


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

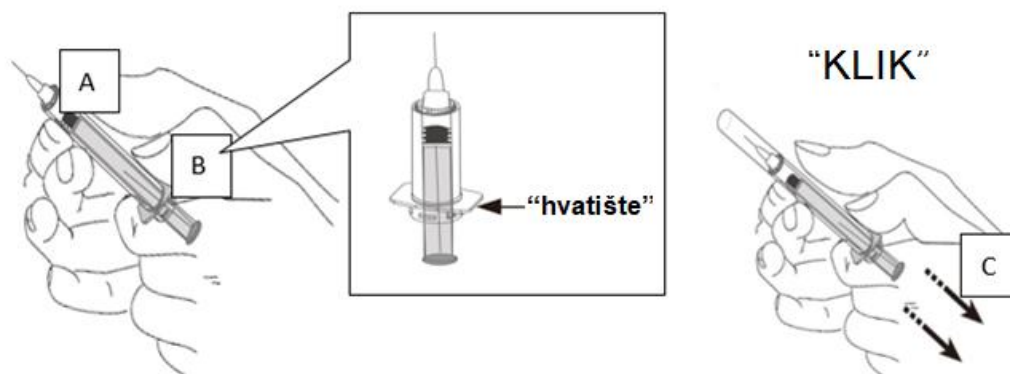
- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van. Nemojte otpustiti pritisak na klip!



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Čvrsto držite cijev štrcaljke jednom rukom (A). Drugom rukom držite hvatište, "krilca" štrcaljke (B), i povucite hvatište dok ne začujete zvuk škljocanja (C). Sada je korištena igla u potpunosti

zaštićena.



- 11)** Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nizozemska

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

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15/09/2016

Datum posljednje obnove odobrenja: 26/08/2021

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Inhixa 10 000 IU(100 mg) u 1 ml, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

10 000 IU/ml (100 mg/ml) otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 10 000 IU anti-Xa aktivnosti enoksaparinatrija (**enoxaparin sodium**) (što odgovara 100 mg) u 1 ml vode za injekcije.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

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

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (injekcija).
Bistra, bezbojna do blijedožuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Inhixa indiciran je u odraslih za:

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti u umjereno rizičnih i visokorizičnih kirurških bolesnika

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

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

Profilaksa venske tromboembolije u medikamentozno liječenih bolesnika

Preporučena doza enoksaparinnatrija je 4000 IU (40 mg) jedanput na dan s.c. injekcijom.

Liječenje enoksaparinnatrijem propisuje se na najmanje 6 do 14 dana, neovisno o statusu oporavka (npr. pokretljivosti). Nije utvrđena korist liječenja duljeg od 14 dana.

Liječenje DVT-a i PE-a

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

Režim doziranja treba odabrati liječnik na temelju individualne ocjene koja uključuje procjenu tromboembolijskog rizika i rizika od krvarenja. Režim doziranja od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan treba koristiti u bolesnika bez komplikacija u kojih je rizik od ponovne pojave VTE-a nizak.

Režim doziranja od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan treba koristiti u svih ostalih bolesnika, kao što su pretili bolesnici, bolesnici sa simptomatskim PE-om, rakom, rekurentnim VTE-om ili proksimalnom trombozom (trombozom ilijačne vene).

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

U produljenom liječenju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevenciji njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću liječnici moraju pažljivo procijeniti individualne rizike od tromboembolije i krvarenja u bolesnika.

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

Sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka tijekom hemodijalize

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

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

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

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

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

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

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost enoksaparinnatrija u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene.

Starije osobe

Kod svih indikacija osim STEMI-ja nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika, osim ako im je narušena bubrežna funkcija (vidjeti odlomak „Oštećenje funkcije bubrega” u nastavku i dio 4.4). Za liječenje akutnog STEMI-ja u starijih bolesnika u dobi od ≤ 75 godina ne smije se primijeniti početna intravenska bolusna doza. Primjenu treba započeti supkutanom dozom od 75 IU/kg (0,75 mg/kg) svakih 12 sati (najviše 7500 IU [75 mg] samo za svaku od prve dvije supkutane doze, nakon kojih se liječenje nastavlja supkutanom dozom od 75 IU/kg [0,75 mg/kg]). Za doziranje u starijih bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije vidjeti odlomak „Oštećenje funkcije bubrega” u nastavku i dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

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

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

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

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

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

Preporučene prilagodbe doze ne odnose se na primjenu kod hemodijalize.

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

Način primjene

Lijek Inhixa nije indiciran za intramuskularnu primjenu i ne smije se primijenjivati tim putem.

Za profilaksu venske tromboembolijske bolesti nakon kirurškog zahvata, liječenje DVT-a i PE-a, produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću, te liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja, enoksaparinnatrij treba primjenjivati supkutanom injekcijom.

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

Napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu odmah je spremna za korištenje.

Kada se koriste ampule ili višedozne bočice, preporučuje se uporaba tuberkulinske štrcaljke ili njezina ekvivalenta, kako bi se osiguralo izvlačenje odgovarajućeg volumena lijeka.

- Tehnika supkutanog injiciranja:
Poželjno je primijeniti injekciju dok je bolesnik u ležećem položaju. Enoksaparinnatrij se primjenjuje dubokom supkutanom injekcijom.

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

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

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

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

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

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

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

Za intravensku se injekciju može upotrijebiti višedozna bočica ili napunjena štrcaljka.

Enoksaparinnatrij treba primijeniti kroz intravensku liniju. Ne smije se miješati ni primjenjivati istodobno s drugim lijekovima. Da bi se izbjeglo potencijalno miješanje enoksaparinnatrija s drugim lijekovima, odabrani intravenski pristup treba isprati dostatnom količinom otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) ili 5 %-tne vodene otopine glukoze za injekciju prije i nakon intravenske bolusne primjene enoksaparinnatrija kako bi se uklonili tragovi lijekova s otvora intravenske linije (porta). Enoksaparinnatrij se može sigurno primjenjivati zajedno s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju.

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

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

Da bi se dobila otopina od 300 IU/ml (3 mg/ml) kada se koristi napunjena štrcaljka sa 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrija, preporučuje se upotrijebiti infuzijsku vrećicu volumena 50 ml (npr. s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju) na sljedeći način:

Štrcaljkom izvucite 30 ml iz infuzijske vrećice i bacite tekućinu. Injicirajte sav sadržaj napunjene štrcaljke sa 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrija u 20 ml otopine koja je preostala u vrećici. Nježno promiješajte sadržaj vrećice. Štrcaljkom izvucite potreban volumen razrijeđene otopine za primjenu u intravensku liniju.

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

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

Tjelesna težina	Potrebna doza 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		Volumen koji treba injicirati nakon razrjeđivanja do konačne koncentracije od 300 IU/ml (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

- Injekcija u arterijsku liniju:

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

Prelazak s enoksaparinatrija na oralne antikoagulanse i obratno

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

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

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

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

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

U bolesnika koji trenutno primaju enoksaparinatrij, njegovu primjenu treba prekinuti, a primjenu DOAK-a započeti 0 do 2 sata prije nego što je trebala biti primijenjena sljedeća doza enoksaparinatrija, u skladu s informacijama iz sažetka opisa svojstava lijeka za DOAK.

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

Primjena kod spinalne/epiduralne anestezije ili lumbalne punkcije

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

- Pri dozama koje se koriste za profilaksu

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

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

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

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

- Pri dozama koje se koriste za liječenje

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

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikacije

Enoksaparinnatrij je kontraindiciran u bolesnika sa:

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

- Sljedivost

Heparini niske molekulske mase su biološki lijekovi. Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

• Općenito

Enoksaparinnatrij i drugi heparini niske molekulske mase ne mogu se međusobno zamjenjivati (jedinicu za jedinicu). Ti se lijekovi razlikuju prema načinu proizvodnje, molekulskoj masi,

specifičnoj anti-Xa i anti-IIa aktivnosti, jedinicama, dozama te kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti. To dovodi do razlika u farmakokinetici i povezanim biološkim aktivnostima (npr. antitrombinskoj aktivnosti i trombocitnim interakcijama). Stoga se pažljivo moraju razmotriti i slijediti upute za primjenu specifične za svaki pojedini lijek.

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

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

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

- *Praćenje broja trombocita*

U bolesnika s brojem trombocita ispod 80 G/L koji boluju od maligne bolesti, antikoagulacijska terapija može se razmotriti od slučaja do slučaja i preporučuje se pažljivo praćenje.

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

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

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

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

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

- *Krvarenje*

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

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

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

- *Laboratorijske pretrage*

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

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

- *Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija*

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

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

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

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

- *Nekroza kože / kožni vaskulitis*

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

- *Postupci perkutane koronarne intervencije*

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

- *Akutni infektivni endokarditis*

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

- *Mehanički umjetni srčani zalisci*

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

- *Trudnice s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima*

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

- *Starije osobe*

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

- *Oštećenje funkcije bubrega*

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

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

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

- *Oštećenje funkcije jetre*

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

- *Niska tjelesna težina*

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

- *Pretili bolesnici*

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

- *Hiperkalijemija*

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

Sadržaj natrija

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

Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuje se istodobna primjena:

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

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

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

Istodobna primjena uz oprez:

Sljedeći se lijekovi mogu primjenjivati zajedno s enoksaparinnatrijem uz oprez:

- *Ostali lijekovi koji utječu na hemostazu, kao što su:*
 - inhibitori agregacije trombocita, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u antiagregacijskoj dozi (kardioprotekcija), klopidoarel, tiklopidin i antagoniste glikoproteina IIb/IIIa indicirane kod akutnog koronarnog sindroma zbog rizika od krvarenja
 - dekstran 40
 - sistemski glukokortikoidi
- *Lijekovi koji povišuju razinu kalija:*

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

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

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala dokaze fetotoksičnosti ni teratogenosti (vidjeti dio 5.3).

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da enoksaparin minimalno prolazi kroz placentu.

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

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

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Režim liječenja enoksaparinatrijem koji se primjenjivao u tim kliničkim ispitivanjima razlikovao se ovisno o indikacijama. Doza enoksaparinatrija iznosila je 4000 IU (40 mg) s.c. jedanput na dan za profilaksu DVT-a nakon kirurškog zahvata ili u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću i izuzetno ograničenom pokretljivošću. Kod liječenja DVT-a praćenog PE-om ili bez njega, bolesnici su primali enoksaparinatrij u supkutanoj dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati ili u supkutanoj dozi od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan. U kliničkim ispitivanjima primjene za liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez Q-zupca, doza je iznosila 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. svakih 12 sati, dok je u kliničkom ispitivanju primjene za liječenje akutnog STEMI-ja režim liječenja enoksaparinatrijem uključivao primjenu intravenske bolusne doze od 3000 IU (30 mg), nakon koje se primjenjivala supkutana doza od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati.

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

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

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

Tablični prikaz nuspojava

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

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

Poremećaji krvi i limfnog sustava

- Često: krvarenje, hemoragijska anemija*, trombocitopenija, trombocitoza
- Rijetko: eozinofilija*

- Rijetko: slučajevi imunoalergijske trombocitopenije s trombozom; u nekima od tih slučajeva tromboza je dovela do komplikacija infarkta organa ili ishemije ekstremiteta (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji imunološkog sustava

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

Poremećaji živčanog sustava

- Često: glavobolja*

Krvožilni poremećaji

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

Poremećaji jetre i žuči

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

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

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

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

Pretrage

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

Opis odabranih nuspojava

Krvarenja

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

Retroperitonejska i intrakranijalna krvarenja uvijek su se smatrala velikima.

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

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

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

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

Trombocitopenija i tromboza (vidjeti dio 4.4 Praćenje broja trombocita)

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

^β: Povišena razina trombocita > 400 G/l

Pedijatrijska populacija

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

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

Liječenje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotički agensi, skupina heparina. ATK oznaka: B01A B05

Inhixa je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodinamički učinci

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

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

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

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti povezane s kirurškim zahvatom

- Produljena profilaksa VTE-a nakon ortopedskog kirurškog zahvata

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

Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tablici.

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

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

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

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

U dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju s paralelnim skupinama, enoksaparinnatrij u dozi od 2000 IU (20 mg) ili 4000 IU (40 mg) supkutano jedanput na dan uspoređivao se s placebom u profilaksi DVT-a u medikamentozno liječenih bolesnika s izuzetno ograničenom pokretljivošću tijekom akutne bolesti (što se definiralo kao duljina hodne pruge < 10 metara tijekom ≥ 3 dana). U tom su ispitivanju sudjelovali bolesnici sa zatajenjem srca (NYHA kategorije III ili IV), akutnim respiratornim zatajenjem ili kompliciranom kroničnom respiratornom insuficijencijom te akutnom infekcijom ili akutnom reumatskom bolešću, povezanim s najmanje jednim faktorom rizika za VTE

(dob ≤ 75 godina, rak, prethodni VTE, pretilost, varikozne vene, hormonska terapija te kronično srčano ili respiratorno zatajenje).

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

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

Približno 3 mjeseca nakon uključivanja u ispitivanje, incidencija VTE-a i dalje je bila značajno niža u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 4000 IU (40 mg) nego u onoj koja je primala placebo. Stopa svih krvarenja i velikih krvarenja iznosila je 8,6% odnosno 1,1% u skupini koja je primala placebo, 11,7% odnosno 0,3% u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 2000 IU (20 mg) te 12,6% odnosno 1,7% u skupini koja je primala enoksaparinnatrij u dozi od 4000 IU (40 mg).

Liječenje DVT-a praćenog PE-om ili bez njega

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

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

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

Produljeno liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću

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

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

Tablica. Djelotvornost i sigurnost ishoda u ispitivanju RIETECAT

Ishod	Enoksaparin N=3526	Drugi heparini niske molekulske mase N=925	Prilagođeni omjeri hazarda enoksaparin/drugi heparini niske molekulske mase [95 % interval pouzdanosti]
Ponavljanje VTE-a	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817 [0,499-1,336]

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

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

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

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

Liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovao je 3171 bolesnik uključen u ispitivanje u akutnoj fazi nestabilne angine ili infarkta miokarda bez Q-zupca. Bolesnici su bili randomizirani da u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (100 do 325 mg jedanput na dan) primaju enoksaparin natrij u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. svakih 12 sati ili nefrakcionirani heparin u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u. Bolesnici su se morali liječiti u bolnici tijekom najmanje 2 a najviše 8 dana, do kliničke stabilizacije, postupaka revaskularizacije ili otpusta iz bolnice. Bolesnike se moralo pratiti do 30 dana. U usporedbi s heparinom, enoksaparin natrij je značajno snizio kombiniranu incidenciju angine pektoris, infarkta miokarda i smrti, uz sniženje s 19,8 na 16,6% (smanjenje

relativnog rizika: 16,2%) 14. dana. To sniženje kombinirane incidencije bilo je održano nakon 30 dana (s 23,3 na 19,8%; smanjenje relativnog rizika: 15%).

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

Liječenje akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovalo je 20 479 bolesnika sa STEMI-jem koji su bili kandidati za primanje fibrinolitičke terapije. Bolesnici su bili randomizirani za primanje enoksaparinnatrija u jednokratnoj bolusnoj dozi od 3000 IU (30 mg) i.v. plus 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c., nakon kojih su slijedile supkutane injekcije enoksaparinnatrija u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati, ili za primanje nefrakcioniranog heparina u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u tijekom 48 sati. Svi su bolesnici primali i acetilsalicilatnu kiselinu tijekom najmanje 30 dana.

Strategija doziranja enoksaparinnatrija bila je prilagođena u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i starijih bolesnika u dobi od najmanje 75 godina. Supkutane injekcije enoksaparinnatrija primjenjivale su se do otpusta iz bolnice ili tijekom najviše osam dana (što god je nastupilo prvo).

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

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

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

Povoljan učinak enoksaparinnatrija na primarnu mjeru ishoda bio je dosljedan u svim ključnim podskupinama, uključujući podskupine prema dobi, spolu, mjestu infarkta, šećernoj bolesti u anamnezi, infarktu miokarda u anamnezi, vrsti primijenjenog fibrinolitika i vremenu do liječenja ispitivanim lijekom.

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

Stopa kompozitne mjere ishoda, koja je uključivala smrt, ponovljeni infarkt miokarda ili intrakranijalno krvarenje (mjerilo neto kliničke koristi), nakon 30 dana bila je značajno niža ($p < 0,0001$) u skupini koja je primala enoksaparinnatrij (10,1%) nego u onoj liječenoj heparinom (12,2%), što predstavlja smanjenje relativnog rizika za 17% u korist liječenja enoksaparinnatrijem. Incidencija velikih krvarenja nakon 30 dana bila je značajno viša ($p < 0,0001$) u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem (2,1%) nego u onoj koja je primala heparin (1,4%). Incidencija gastrointestinalnog krvarenja bila je viša u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem (0,5%) nego u onoj koja je primala heparin (0,1%), dok je incidencija intrakranijalnog krvarenja bila slična u obje skupine (0,8% uz enoksaparinnatrij naspram 0,7% uz heparin).

Povoljan učinak enoksaparinnatrija na primarnu mjeru ishoda primijećen tijekom prvih 30 dana održao se tijekom 12-mjesečnog razdoblja praćenja.

Oštećenje funkcije jetre

Prema podacima iz literature, čini se da je primjena enoksaparinnatrija u dozi od 4000 IU (40 mg) u bolesnika s cirozom (Child-Pugh stadij B-C) sigurna i učinkovita za sprječavanje tromboze portalne vene. Treba napomenuti da ispitivanja literature mogu imati ograničenja. Potreban je oprez u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije jer u tih bolesnika postoji povećana mogućnost krvarenja (vidjeti dio 4.4), a nisu provedena formalna ispitivanja utvrđivanja doze u bolesnika s cirozom (Child-Pugh stadij A, B i C).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opće značajke

Farmakokinetički parametri enoksaparinnatrija prvenstveno su se ocjenjivali s obzirom na vremensku krivulju plazmatske anti-Xa aktivnosti, kao i anti-IIa aktivnosti, pri preporučenim rasponima doza nakon jednokratne i ponovljene supkutane primjene te nakon jednokratne intravenske primjene. Anti-Xa i anti-IIa farmakokinetička aktivnost kvantificirala se uz pomoć validiranih amidolitičkih metoda.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost enoksaparinnatrija nakon supkutane injekcije, na temelju anti-Xa aktivnosti, iznosi gotovo 100%.

Mogu se koristiti različite doze i formulacije te režimi doziranja.

Srednja vrijednost vršne plazmatske anti-Xa aktivnosti primjećuje se 3 do 5 sati nakon s.c. injekcije, a iznosi približno 0,2, 0,4, 1,0 odnosno 1,3 anti-Xa IU/ml nakon jednokratne supkutane primjene doze od 2000 IU (20 mg), 4000 IU (40 mg), 100 IU/kg (1 mg/kg) odnosno 150 IU/kg (1,5 mg/kg).

Intravenska bolusna doza od 3000 IU (30 mg) i neposredno zatim supkutane doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati dovele su do početne vršne anti-Xa aktivnosti od 1,16 IU/ml (n=16) i prosječne izloženosti koja je iznosila 88% razine u stanju dinamičke ravnoteže. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se drugog dana liječenja.

Nakon ponovljene supkutane primjene doze od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan i 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan u zdravih dobrovoljaca, stanje dinamičke ravnoteže postiže se 2. dana, uz prosječan omjer izloženosti koji je približno 15% veći nego nakon jednokratne doze. Nakon ponovljene supkutane primjene doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan, stanje dinamičke ravnoteže postiže se između 3. i 4. dana, uz srednju vrijednost izloženosti koja je približno 65% veća nego nakon jednokratne doze te srednju vrijednost najviše i najniže anti-Xa aktivnosti od približno 1,2 odnosno 0,52 IU/ml.

Injekcijski volumen i koncentracija doze u rasponu od 100 do 200 mg/ml ne utječu na farmakokinetičke parametre u zdravih dobrovoljaca.

Čini se da je farmakokinetika enoksaparinnatrija linearna u svim preporučenim rasponima doza. Intraindividualna i interindividualna varijabilnost je niska. Nakon ponovljene supkutane primjene ne dolazi do nakupljanja.

Plazmatska anti-IIa aktivnost nakon supkutane primjene približno je desetostruko niža nego anti-Xa aktivnost. Srednja vrijednost vršne anti-IIa aktivnosti bilježi se približno 3 do 4 sata nakon supkutane injekcije te doseže vrijednosti od 0,13 IU/ml i 0,19 IU/ml nakon ponovljene primjene doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan odnosno 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan.

Distribucija

Volumen distribucije anti-Xa aktivnosti enoksaparinnatrija iznosi približno 4,3 litre i gotovo je jednak volumenu krvi.

Biotransformacija

Enoksaparinnatrij se prvenstveno metabolizira u jetri procesima desulfatacije i/ili depolimerizacije, kojima se razgrađuje na elemente manje molekulske mase i uvelike smanjene biološke aktivnosti.

Eliminacija

Enoksaparinnatrij je tvar s niskom stopom klirensa; srednja vrijednost plazmatskog klirensa anti-Xa aktivnosti nakon 6-satne i.v. infuzije doze od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) iznosi 0,74 l/h.

Čini se da je eliminacija jednofazna, a poluvijek se kreće u rasponu od približno 5 sati nakon jednokratne supkutane doze do približno 7 sati nakon ponovljene primjene.

Bubrežni klirens aktivnih fragmenata predstavlja približno 10% primijenjene doze, dok na ukupno izlučivanje aktivnih i neaktivnih fragmenata putem bubrega otpada približno 40% doze.

Posebne populacije

Starije osobe

Prema rezultatima populacijske farmakokinetičke analize, kinetički profil enoksaparinnatrija ne razlikuje se između starijih i mlađih ispitanika ako je bubrežna funkcija normalna. Međutim, poznato je da se bubrežna funkcija smanjuje s porastom dobi, pa eliminacija enoksaparinnatrija može biti smanjena u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju provedenom u bolesnika s uznapredovalom cirozom liječenih enoksaparinnatrijem u dozi od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan, smanjenje vršne anti-Xa aktivnosti bilo je povezano s povećanjem težine oštećenja jetrene funkcije (koja se ocjenjivala prema Child-Pugh klasifikaciji). To se smanjenje prvenstveno pripisalo padu razine ATIII kao posljedici smanjene sinteze ATIII u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Oštećenje funkcije bubrega

Primijećen je linearan odnos između plazmatskog klirensa anti-Xa aktivnosti i klirensa kreatinina u stanju dinamičke ravnoteže, što upućuje na smanjen klirens enoksaparinnatrija u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Izloženost anti-Xa aktivnosti, izražena kao AUC, u stanju dinamičke ravnoteže neznatno je povišena kod blagog (klirens kreatinina: 50 – 80 ml/min) i umjerenog (klirens kreatinina: 30 – 50 ml/min) oštećenja bubrežne funkcije nakon ponovljene supkutane primjene doze od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min), AUC u stanju dinamičke ravnoteže značajno je povišen za prosječno 65% nakon ponovljene supkutane primjene doze od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.2).

Hemodijaliza

Nakon jednokratne intravenske doze od 25 IU (0,25 mg/kg), 50 IU (0,50 mg/kg) ili 100 IU/kg (1,0 mg/kg), farmakokinetika enoksaparinnatrija činila se sličnom onoj u kontrolnoj skupini, ali je AUC bio dvostruko viši nego u kontrolnoj skupini.

Tjelesna težina

Nakon ponovljene primjene supkutane doze od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan, srednja vrijednost AUC-a anti-Xa aktivnosti u stanju dinamičke ravnoteže bila je neznatno viša u pretilih zdravih dobrovoljaca (ITM: 30 – 48 kg/m²) nego u nepretimih kontrolnih ispitanika, dok vršna plazmatska anti-Xa aktivnost nije bila povećana. Klirens prilagođen prema tjelesnoj težini u pretilih ispitanika manji je kod supkutane primjene.

Kod primjene doza koje nisu bile prilagođene prema tjelesnoj težini, nakon jednokratne supkutane doze od 4000 IU (40 mg) utvrđeno je da je izloženost anti-Xa aktivnosti bila 52% veća kod žena niske tjelesne težine (< 45 kg) i 27% veća kod muškaraca niske tjelesne težine (< 57 kg) u usporedbi s kontrolnim ispitanicima normalne tjelesne težine (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Nisu primijećene farmakokinetičke interakcije između enoksaparinatrija i trombolitika pri njihovoj istodobnoj primjeni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Osim antikoagulacijskih učinaka enoksaparinatrija, nije bilo dokaza nuspojava pri dozi od 15 mg/kg na dan u 13-tjednom ispitivanju toksičnosti supkutane primjene ni u štakora ni u pasa, te pri dozi od 10 mg/kg na dan u 26-tjednom ispitivanju toksičnosti supkutane i intravenske primjene ni u štakora ni u majmuna.

Enoksaparinatrij nije pokazao mutageno djelovanje u testovima *in vitro*, uključujući Amesov test i test mutacija na mišjim stanicama limfoma, kao ni klastogeno djelovanje u testu kromosomskih aberacija na ljudskim limfocitima *in vitro* i testu kromosomskih aberacija na stanicama koštane srži štakora *in vivo*.

Ispitivanja provedena na skotnim ženka štakora i kunića pri supkutanim dozama enoksaparinatrija do 30 mg/kg/dan nisu otkrila dokaze teratogenih učinaka ni fetotoksičnosti. Utvrđeno je da enoksaparinatrij ne utječe na plodnost ni reproduktivnu sposobnost mužjaka i ženki štakora pri supkutanim dozama do 20 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Supkutana injekcija

Ne miješati s drugim lijekovima.

Intravenska (bolusna) injekcija (samo za akutni STEMI):

Enoksaparinatrij se može sigurno primjenjivati s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju (vidjeti dio 4.2).

6.3 Rok valjanosti

Napunjena štrcaljka

3 godine

Lijek razrijeđen otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju.

8 sati

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1 ml otopine u:

- graduiranoj štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil-gume i crnim klipom od polipropilena s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu. Štrcaljke mogu dodatno biti opremljene štitnikom za iglu ili štitnikom igle s ručnim mehanizmom; ili

- graduiranoj štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil-gume i bijelim klipom od polikarbonata s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu. Štrcaljke mogu dodatno biti opremljene UltraSafe Passive štitnikom za iglu

Pakiranja od:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 i 90 napunjenih štrcaljki
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 i 50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu
- 6, 10, 12, 20, 24 i 50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu s ručnim mehanizmom
- 2 i 10 napunjenih štrcaljki s UltraSafe Passive štitnikom za iglu

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

UPUTE ZA UPORABU: NAPUNJENA ŠTRCALJKA

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom bez štitnika za iglu

Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.



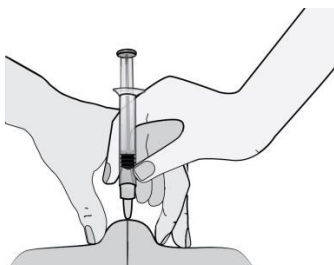
Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne

dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.**

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van.



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom sa štitnikom za iglu
Vaša napunjena štrcaljka može imati pričvršćen štitnik za iglu radi zaštite od ozljeda ubodom igle. Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve

strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).

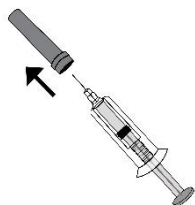
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

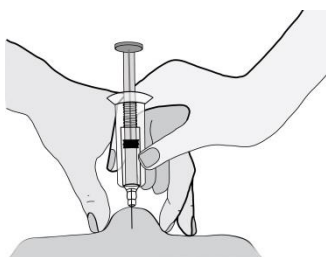


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

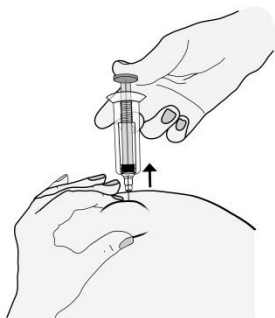
Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.**

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

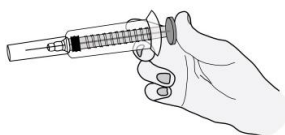
- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van. Nemojte otpustiti pritisak na klip!



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10)** Snažno potisnite klip. Štitnik za iglu u obliku plastičnog cilindra automatski će biti aktiviran i u potpunosti će pokriti iglu.

"KLIK"



- 11)** Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom s UltraSafe Passive štitnikom za iglu

Vaša napunjena štrcaljka može imati UltraSafe Passive štitnik za iglu radi zaštite od ozljeda ubodom igle. Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

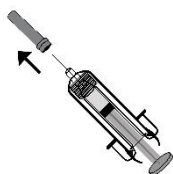
- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

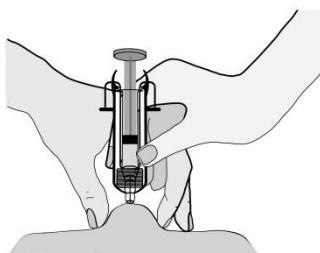


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

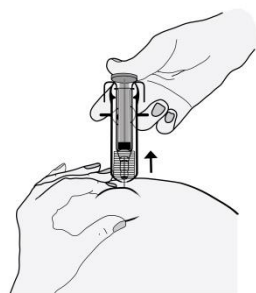
Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van. Nemojte otpustiti pritisak na klip!



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Otpustite pritisak na klip i dopustite štrcaljki da klizne prema gore sve dok štitnik ne prekrije cijelu iglu i čvrsto sjedne na mjesto



- 11)** Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom sa štitnikom za iglu s ručnim mehanizmom

Vaša napunjena štrcaljka može imati pričvršćen štitnik za iglu s ručnim mehanizmom radi zaštite od ozljeda ubodom igle. Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

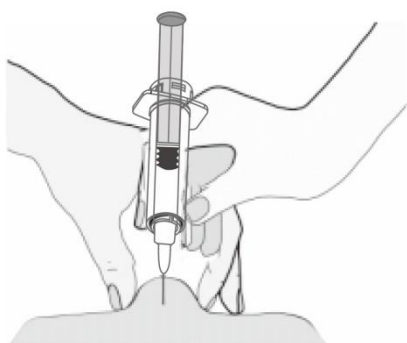


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

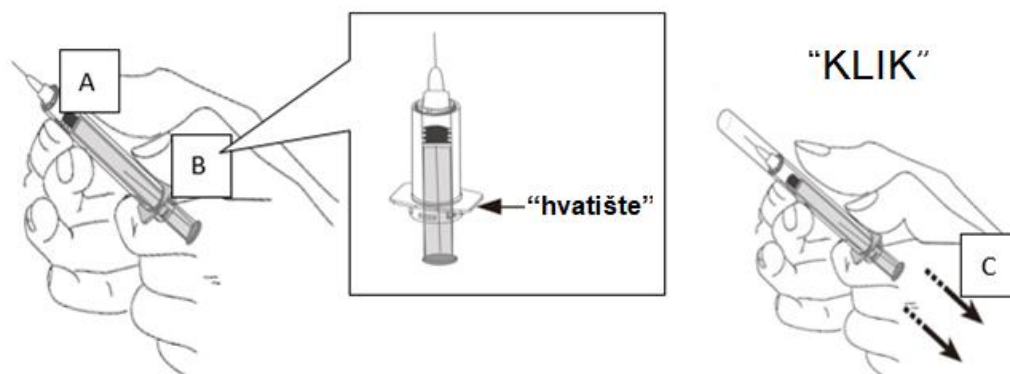
- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van. Nemojte otpustiti pritisak na klip!



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Čvrsto držite cijev štrcaljke jednom rukom (A). Drugom rukom držite hvatište, "kriľca" štrcaljke (B), i povucite hvatište dok ne začujete zvuk škljocanja (C). Sada je korištena igla u potpunosti

zaštićena.



- 11)** Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15/09/2016

Datum posljednje obnove odobrenja: 26/08/2021

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 12 000 IU anti-Xa aktivnosti enoksaparinnatrija (što odgovara 120 mg) u 0,8 ml vode za injekcije.

Enoksaparinnatrij je biološka tvar koja se dobiva alkalnom depolimerizacijom benzilnog estera heparina dobivenog iz sluznice svinjskog crijeva.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (injekcija).
Bistra, bezbojna do blijedožuta otopina.

4. Klinički podaci

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Inhixa indiciran je u odraslih za:

- profilaksu venske tromboembolijske bolesti u umjereno rizičnih i visokorizičnih kirurških bolesnika, osobito onih koji se podvrgavaju ortopedskim ili općim kirurškim zahvatima, uključujući onkološke kirurške zahvate
- profilaksu venske tromboembolijske bolesti u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću (kao što su akutno zatajenje srca, respiratorna insuficijencija, teške infekcije ili reumatske bolesti) i smanjenom pokretljivošću u kojih je povećan rizik od venske tromboembolije
- liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), osim PE-a koji će vjerojatno zahtijevati trombolitičko liječenje ili kirurški zahvat
- produljeno liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću.
- sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize
- akutni koronarni sindrom:
 - liječenje nestabilne angine pectoris i infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta (engl. *non-ST segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI), u kombinaciji s peroralnom primjenom acetilsalicilatne kiseline
 - liječenje akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta (engl. *ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI), uključujući bolesnike koji će se liječiti medikamentozno ili koji će naknadno biti podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (engl. *percutaneous coronary intervention*, PCI)

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti u umjereno rizičnih i visokorizičnih kirurških bolesnika

Tromboembolijski rizik za pojedinog bolesnika može se procijeniti korištenjem validiranog modela stratifikacije rizika.

- U bolesnika s umjerenim rizikom od tromboembolije preporučena doza enoksaparinnatrija je 2000 IU (20 mg) jedanput na dan supkutanom injekcijom. Uvođenje enoksaparinnatrija u dozi od 2000 IU (20 mg) 2 sata prije kirurškog zahvata pokazalo se učinkovitim i sigurnim kod umjereno rizičnih kirurških zahvata.
U umjereno rizičnih bolesnika liječenje enoksaparinnatrijem treba održavati tijekom najmanje 7 - 10 dana, neovisno o statusu oporavka (npr. pokretljivosti). Profilaksu treba nastaviti sve dok bolesnik više ne bude značajno smanjeno pokretan.
- U bolesnika s visokim rizikom od tromboembolije preporučena doza enoksaparinnatrija je 4000 IU (40 mg) jedanput na dan supkutanom injekcijom, a primjenu bi po mogućnosti trebalo započeti 12 sati prije operacije. Ako je potrebno započeti profilaksu enoksaparinnatrijem više od 12 sati prije operacije (npr. u visokorizičnih bolesnika koji čekaju na odgođen ortopedski kirurški zahvat), posljednja se injekcija mora primijeniti najmanje 12 sati prije kirurškog zahvata, a sljedeća 12 sati nakon njega.
 - Za bolesnike koji se podvrgavaju velikom ortopedskom kirurškom zahvatu preporučuje se produljena tromboprofilaksa u trajanju do 5 tjedana.
 - Za bolesnike s visokim rizikom od venske tromboembolije (VTE) koji se podvrgavaju onkološkom kirurškom zahvatu u abdomenu ili zdjelici preporučuje se produljena tromboprofilaksa u trajanju do 4 tjedna.

Profilaksa venske tromboembolije u medikamentozno liječenih bolesnika

Preporučena doza enoksaparinnatrija je 4000 IU (40 mg) jedanput na dan supkutanom injekcijom. Liječenje enoksaparinnatrijem propisuje se na najmanje 6 do 14 dana, neovisno o statusu oporavka (npr. pokretljivosti). Nije utvrđena korist liječenja duljeg od 14 dana.

Liječenje DVT-a i PE-a

Enoksaparinnatrij se može primijeniti supkutano kao jedna injekcija dnevno od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) ili kao dvije injekcije dnevno od 100 IU/kg (1 mg/kg).

Režim doziranja treba odabrati liječnik na temelju individualne ocjene koja uključuje procjenu tromboembolijskog rizika i rizika od krvarenja. Režim doziranja od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan treba koristiti u bolesnika bez komplikacija u kojih je rizik od ponovne pojave VTE-a nizak. Režim doziranja od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan treba koristiti u svih ostalih bolesnika, kao što su pretili bolesnici, bolesnici sa simptomatskim PE-om, rakom, rekurentnim VTE-om ili proksimalnom trombozom (trombozom ilijačne vene).

Liječenje enoksaparinnatrijem u prosjeku se propisuje na 10 dana. Kada je to prikladno, treba uvesti liječenje oralnim antikoagulansima (vidjeti odlomak „Prelazak s enoksaparinnatrija na oralne antikoagulanse i obratno” na kraju dijela 4.2).

U produljenom liječenju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevenciji njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću liječnici moraju pažljivo procijeniti individualne rizike od tromboembolije i krvarenja u bolesnika.

Preporučena doza od 100 IU/kg (1 mg/kg) primjenjuje se dvaput na dan supkutanom injekcijom tijekom 5 do 10 dana nakon čega slijedi doza od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan supkutanom injekcijom u trajanju do 6 mjeseci. Nakon 6 mjeseci liječenja potrebno je ponovno procijeniti korist kontinuiranog liječenja antikoagulansima.

Sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka tijekom hemodijalize

Preporučena doza je 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinnatrija.

U bolesnika s visokim rizikom od krvarenja, dozu treba smanjiti na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) kod dvostrukog žilnog pristupa ili 75 IU/kg (0,75 mg/kg) kod jednostrukog žilnog pristupa.

Tijekom hemodijalize, enoksaparinnatrij treba injicirati kroz arterijsku liniju sustava za dijalizu na početku postupka dijalize. Učinak te doze obično je dovoljan za 4-satnu dijalizu; međutim, ako se utvrde fibrinski prstenovi, npr. nakon dijalize koja traje dulje nego što je uobičajeno, može se primijeniti dodatna doza od 50 do 100 IU/kg (0,5 do 1 mg/kg).

Nema dostupnih podataka o bolesnicima u kojih se enoksaparinnatrij primjenjuje za profilaksu ili liječenje i tijekom postupaka hemodijalize.

Akutni koronarni sindrom: liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja te liječenje akutnog STEMI-ja

- Za liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja, preporučena doza enoksaparinnatrija je 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati supkutanom injekcijom, u kombinaciji s antitrombocitnom terapijom. Liječenje treba održavati tijekom najmanje 2 dana i nastaviti do kliničke stabilizacije. Liječenje obično traje 2 do 8 dana.
Primjena acetilsalicilatne kiseline preporučuje se za sve bolesnike koji nemaju kontraindikacija, uz početnu peroralnu udarnu dozu od 150 do 300 mg (u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni acetilsalicilatnom kiselinom) i dugoročnu terapiju održavanja dozom od 75 do 325 mg/dan, neovisno o strategiji liječenja.
- Za liječenje akutnog STEMI-ja, preporučena doza enoksaparinnatrija je jednokratni intravenski bolus od 3000 IU (30 mg) plus supkutana doza od 100 IU/kg (1 mg/kg), nakon koje slijedi supkutana primjena doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati (najviše 10 000 IU (100 mg) za svaku od prve dvije supkutane doze). Potrebno je istodobno primjenjivati i odgovarajuću antitrombocitnu terapiju, poput peroralne primjene acetilsalicilatne kiseline (75 do 325 mg jedanput na dan), ako nije kontraindicirana. Preporučeno trajanje liječenja je 8 dana ili do otpuštanja iz bolnice, što god nastupi prije. Kada se primjenjuje u kombinaciji s trombolitikom (neovisno o tome je li specifičan za fibrin ili ne), enoksaparinnatrij treba primijeniti u razdoblju od 15 minuta prije do 30 minuta nakon početka fibrinolitičke terapije.
 - Za doziranje u bolesnika u dobi od ≤ 75 godina, vidjeti odlomak „Starije osobe”.
 - U bolesnika koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji, ako je posljednja supkutana doza enoksaparinnatrija primijenjena manje od 8 sati prije napuhavanja balona, nije potrebna dodatna doza. Ako je posljednja supkutana injekcija primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona, treba primijeniti intravensku bolusnu dozu enoksaparinnatrija od 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost enoksaparinnatrija u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Kod svih indikacija osim STEMI-ja nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika, osim ako im je narušena bubrežna funkcija (vidjeti odlomak „Oštećenje funkcije bubrega” u nastavku i dio 4.4).

Za liječenje akutnog STEMI-ja u starijih bolesnika u dobi od ≤ 75 godina ne smije se primijeniti početna intravenska bolusna doza. Primjenu treba započeti supkutanom dozom od 75 IU/kg (0,75 mg/kg) svakih 12 sati (najviše 7500 IU [75 mg] samo za svaku od prve dvije supkutane doze, nakon kojih se liječenje nastavlja supkutanom dozama od 75 IU/kg [0,75 mg/kg]). Za doziranje u starijih bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije vidjeti odlomak „Oštećenje funkcije bubrega” u nastavku i dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2) i stoga je u tih bolesnika potreban oprez (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Teško oštećenje funkcije bubrega

Enoksaparinatrij se ne preporučuje za bolesnike u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (klirens kreatinina < 15 ml/min) zbog nedovoljno podataka o primjeni u toj populaciji kod svih indikacija osim sprječavanja nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize.

Tablica za doziranje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina: 15 - 30 ml/min)

Indikacija	Režim doziranja
Profilaksa venske tromboembolijske bolesti	2000 IU (20 mg) supkutano jedanput na dan
Liječenje DVT-a i PE-a	100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano jedanput na dan
Produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću	100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine s.c. jedanput na dan
Liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja	100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano jedanput na dan
Liječenje akutnog STEMI-ja (bolesnici mlađi od 75 godina)	1 x 3000 IU (30 mg) intravenskim bolusom plus 100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano, a zatim 100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano svaka 24 sata
Liječenje akutnog STEMI-ja (bolesnici stariji od 75 godina)	Bez početne intravenske bolusne doze, 100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano, a zatim 100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano svaka 24 sata

Preporučene prilagodbe doze ne odnose se na primjenu kod hemodijalize.

Umjereno i blago oštećenje funkcije bubrega

Iako se ne preporučuje prilagođavanje doze u bolesnika s umjerenim (klirens kreatinina: 30 - 50 ml/min) i blagim (klirens kreatinina: 50 – 80 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje.

Način primjene

Lijek Inhixa nije indiciran za intramuskularnu primjenu i ne smije se primijenjivati tim putem.

Za profilaksu venske tromboembolijske bolesti nakon kirurškog zahvata, liječenje DVT-a i PE-a, produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću, te liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja, enoksaparinatrij treba primjenjivati supkutanom injekcijom.

- Kod akutnog STEMI-ja, liječenje treba započeti jednokratnom intravenskom bolusnom injekcijom, nakon koje se odmah primjenjuje supkutana injekcija.
- Za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize, enoksaparinatrij se primjenjuje kroz arterijsku liniju sustava za dijalizu.

Napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu odmah je spremna za korištenje.

Kada se koriste ampule ili višedozne bočice, preporučuje se uporaba tuberkulinske štrcaljke ili njezina ekvivalenta, kako bi se osiguralo izvlačenje odgovarajućeg volumena lijeka.

Tehnika supkutanog injiciranja:

Poželjno je primijeniti injekciju dok je bolesnik u ležećem položaju. Enoksaparinatrij se primjenjuje dubokom supkutanom injekcijom.

Kod uporabe napunjenih štrcaljki mjehurić zraka se ne smije uklanjati iz štrcaljke prije primjene injekcije kako ne bi došlo do gubitka lijeka. Kada se količina lijeka koja će se injicirati treba prilagoditi prema tjelesnoj težini bolesnika, potrebno je upotrijebiti graduiranu napunjenu štrcaljku i prilagoditi volumen izbacivanjem viška prije injekcije. U nekim slučajevima zbog oznaka na štrcaljki

neće biti moguće prilagoditi volumen na točnu dozu, pa ga u tom slučaju treba zaokružiti na sljedeću najbližu oznaku.

Lijek treba primjenjivati u anterolateralnu ili posterolateralnu stijenkiju abdomena, naizmjenice na lijevu i desnu stranu.

Iglu treba uvesti cijelom dužinom vertikalno u kožni nabor, koji treba nježno držati palcem i kažiprstom. Kožni nabor se ne smije otpustiti sve do završetka injekcije. Mjesto injiciranja ne smije se trljati nakon primjene.

Napomena za napunjene štrcaljke opremljene automatskim sigurnosnim sustavom: Sigurnosni sustav aktivira se na kraju injekcije (vidjeti upute u dijelu 6.6).

U slučaju samoinjiciranja, bolesnika treba uputiti da slijedi upute navedene u uputi o lijeku, koja se nalazi u pakiranju ovog lijeka.

Intravenska (bolusna) injekcija (samo za akutni STEMI)

Kod akutnog STEMI-ja, liječenje treba započeti jednokratnom intravenskom bolusnom injekcijom, nakon koje se odmah primjenjuje supkutana injekcija.

Za intravensku se injekciju može upotrijebiti višedozna bočica ili napunjena štrcaljka.

Enoksaparinnatrij treba primijeniti kroz intravensku liniju. Ne smije se miješati ni primjenjivati istodobno s drugim lijekovima. Da bi se izbjeglo potencijalno miješanje enoksaparinnatrija s drugim lijekovima, odabrani intravenski pristup treba isprati dostatnom količinom otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) ili 5 %-tne vodene otopine glukoze za injekciju prije i nakon intravenske bolusne primjene enoksaparinnatrija kako bi se uklonili tragovi lijekova s otvora intravenske linije (porta). Enoksaparinnatrij se može sigurno primjenjivati zajedno s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju.

Početna bolusna doza od 3000 IU (30 mg)

Za početnu bolusnu dozu od 3000 IU (30 mg), uzmite enoksaparinnatrij u građiranoj napunjenoj štrcaljki i izbacite višak volumena tako da u njoj ostane samo 3000 IU (30 mg) lijeka. Dozu od 3000 IU (30 mg) tada možete injicirati izravno u intravensku liniju.

Dodatna bolusna doza za PCI kada je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona

U bolesnika koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji potrebno je primijeniti dodatnu intravensku bolusnu dozu od 30 IU/kg (0,3 mg/kg) ako je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona.

Da bi se osigurala točnost malog volumena koji treba injicirati, preporučuje se razrijediti lijek do 300 IU/ml (3 mg/ml).

Da bi se dobila otopina od 300 IU/ml (3 mg/ml) kada se koristi napunjena štrcaljka sa 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrija, preporučuje se upotrijebiti infuzijsku vrećicu volumena 50 ml (npr. s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju) na sljedeći način:

Potrebno je štrcaljkom izvući 30 ml iz infuzijske vrećice i baciti tekućinu. Zatim injicirati sav sadržaj napunjene štrcaljke sa 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrija u 20 ml otopine koja je preostala u vrećici. Potom nježno promiješati sadržaj vrećice i štrcaljkom izvući potreban volumen razrijeđene otopine za primjenu u intravensku liniju.

Nakon završetka razrjeđivanja, volumen koji treba injicirati može se izračunati korištenjem sljedeće jednadžbe [volumen razrijeđene otopine (ml) = bolesnikova tjelesna težina (kg) x 0,1] ili tablice u nastavku. Razrjeđivanje se preporučuje provesti neposredno prije primjene.

Volumen koji treba injicirati kroz intravensku liniju nakon završetka razrjeđivanja do koncentracije od 300 IU (3 mg)/ml

Tjelesna težina	Potrebna doza 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		Volumen koji treba injicirati nakon razrjeđivanja do konačne koncentracije od 300 IU (3 mg)/ml
[kg]	IU	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injekcija u arterijsku liniju:

Primjenjuje se kroz arterijsku liniju sustava za dijalizu radi sprječavanja nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize.

Prelazak s enoksaparinnatrija na oralne antikoagulanse i obratno

Prelazak s enoksaparinnatrija na antagoniste vitamina K i obratno

Kliničko praćenje i laboratorijske pretrage (protrombinsko vrijeme izraženo kao internacionalni normalizirani omjer [engl. *international normalized ratio*, INR] moraju se intenzivirati radi praćenja učinka antagonista vitamina K.

Budući da je potrebno određeno vrijeme da antagonist vitamina K postigne svoj maksimalan učinak, liječenje enoksaparinnatrijem treba nastaviti u stalnoj dozi onoliko dugo koliko je potrebno da se INR održi unutar željenog terapijskog raspona za određenu indikaciju u dva uzastopna testa.

U bolesnika koji trenutno primaju antagonist vitamina K, njegovu primjenu treba prekinuti, a prvu dozu enoksaparinnatrija primijeniti kada INR padne ispod ciljnog terapijskog raspona.

Prelazak s enoksaparinnatrija na direktne oralne antikoagulanse (DOAK) i obratno

U bolesnika koji trenutno primaju enoksaparinnatrij, njegovu primjenu treba prekinuti, a primjenu DOAK-a započeti 0 do 2 sata prije nego što je trebala biti primijenjena sljedeća doza enoksaparinnatrija, u skladu s informacijama iz sažetka opisa svojstava lijeka za DOAK.

U bolesnika koji trenutno primaju DOAK, prvu dozu enoksaparinnatrija treba primijeniti u vrijeme kada je bolesnik trebao uzeti sljedeću dozu DOAK-a.

Primjena kod spinalne/epiduralne anestezije ili lumbalne punkcije

Ako liječnik odluči primijeniti antikoagulaciju kod epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili lumbalne punkcije, preporučuje se pažljivo neurološko praćenje zbog rizika od neuraksijalnih hematoma (vidjeti dio 4.4).

Pri dozama koje se koriste za profilaksu

Između posljednje injekcije enoksaparinnatrija u profilaktičkim dozama i uvođenja igle ili katetera mora proći razdoblje od najmanje 12 sati bez ikakvih uboda.

Kada se koriste kontinuirane tehnike, prije uklanjanja katetera također mora proći najmanje 12 sati. U bolesnika s klirensom kreatinina od 15 do 30 ml/min, razmotrite udvostručenje vremena do uboda/uvođenja ili uklanjanja katetera na najmanje 24 sata.

Uvođenje enoksaparinnatrija u dozi od 2000 IU (20 mg) 2 sata prije operacije nije kompatibilno s neuraksijalnom anestezijom.

Pri dozama koje se koriste za liječenje

Između posljednje injekcije enoksaparinnatrija u terapijskim dozama i uvođenja igle ili katetera mora proći razdoblje od najmanje 24 sata bez ikakvih uboda (vidjeti i dio 4.3).

Kada se koriste kontinuirane tehnike, prije uklanjanja katetera također moraju proći najmanje 24 sata. U bolesnika s klirensom kreatinina od 15 do 30 ml/min, razmotrite udvostručenje vremena do uboda/uvođenja ili uklanjanja katetera na najmanje 48 sati.

Bolesnici koji primaju dvije doze na dan (tj. 75 IU/kg [0,75 mg/kg] dvaput na dan ili 100 IU/kg [1 mg/kg] dvaput na dan) trebaju preskočiti drugu dozu enoksaparinnatrija kako bi se omogućio dovoljan vremenski razmak prije uvođenja ili uklanjanja katetera.

Razine aktivnosti anti-Xa i dalje su mjerljive u tim vremenskim točkama, pa navedeni vremenski razmaci nisu jamstvo da će se izbjeći neuraksijalni hematom.

Isto tako, razmislite o tome da ne primijenite enoksaparinnatrij najmanje 4 sata nakon spinalne/epiduralne punkcije ili uklanjanja katetera. Vremenski razmak mora se temeljiti na ocjeni koristi i rizika, uzimajući u obzir i rizik od tromboze i rizik od krvarenja u kontekstu postupka i bolesnikovih faktora rizika.

4.3 Kontraindikacije

Enoksaparinnatrij je kontraindiciran u bolesnika sa:

- preosjetljivošću na enoksaparinnatrij, heparin ili njegove derivate, uključujući druge heparine niske molekulske mase ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- anamnezom imunološki posredovane heparinom izazvane trombocitopenije (HIT) u prethodnih 100 dana ili prisutnošću cirkulirajućih protutijela (vidjeti i dio 4.4)
- aktivnim klinički značajnim krvarenjem i stanjima kod kojih postoji visok rizik od krvarenja, uključujući nedavno pretrpljen hemoragijski moždani udar, gastrointestinalni ulkus, prisutnost zloćudne novotvorine kod koje postoji visok rizik od krvarenja, nedavno proveden kirurški zahvat na mozgu, kralježnici ili očima, poznate ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, krvožilne aneurizme ili značajne intraspinalne ili intracerebralne krvožilne abnormalnosti
- spinalnom ili epiduralnom anestezijom ili lokoregionalnom anestezijom kada je enoksaparinnatrij primijenjen za liječenje unutar prethodna 24 sata (vidjeti dio 4.4)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljeditivost

Heparini niske molekulske mase su biološki lijekovi. Kako bi se poboljšala sljeditivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Općenito

Enoksaparinnatrij i drugi heparini niske molekulske mase ne mogu se međusobno zamjenjivati (jedinicu za jedinicu). Ti se lijekovi razlikuju prema načinu proizvodnje, molekulskoj masi,

specifičnoj anti-Xa i anti-IIa aktivnosti, jedinicama, dozama te kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti. To dovodi do razlika u farmakokinetici i povezanim biološkim aktivnostima (npr. antitrombinskoj aktivnosti i trombocitnim interakcijama). Stoga se pažljivo moraju razmotriti i slijediti upute za primjenu specifične za svaki pojedini lijek.

Heparinom izazvana trombocitopenija (HIT) u anamnezi (> 100 dana)

Primjena enoksaparinatrija kontraindicirana je u bolesnika koji u anamnezi imaju imunološki posredovan HIT unutar prethodnih 100 dana ili prisutnost cirkulirajućih protutijela (vidjeti dio 4.3). Cirkulirajuća protutijela mogu biti prisutna tijekom nekoliko godina. Enoksaparinatrij se mora primjenjivati uz osobit oprez u bolesnika koji u anamnezi (> 100 dana) imaju heparinom izazvanu trombocitopeniju bez cirkulirajućih protutijela. Odluka o primjeni enoksaparinatrija u takvom slučaju smije se donijeti tek nakon pažljive ocjene koristi i rizika te razmatranja drugih mogućih neheparinskih terapija (npr. danaparoidnatrija ili lepirudina).

Praćenje broja trombocita

U bolesnika s brojem trombocita ispod 80 G/L koji boluju od maligne bolesti, antikoagulacijska terapija može se razmotriti od slučaja do slučaja i preporučuje se pažljivo praćenje.

Rizik od HIT-a posredovanog protutijelima postoji i kod heparina niske molekulske mase. Ako dođe do trombocitopenije, ona obično nastupa između 5. i 21. dana nakon početka liječenja enoksaparinatrijem.

Rizik od HIT-a veći je u poslijeoperacijskih bolesnika, i to prvenstveno nakon kirurških zahvata na srcu, te u onkoloških bolesnika.

Stoga se preporučuje odrediti broj trombocita prije početka liječenja enoksaparinatrijem i redovito ga kontrolirati tijekom liječenja.

Ako postoje klinički simptomi koji ukazuju na HIT (bilo koja nova epizoda arterijske i/ili venske tromboembolije, bolna kožna lezija na mjestu injiciranja te alergijska ili anafilaktoidna reakcija tijekom liječenja), treba odrediti broj trombocita. Bolesnici moraju biti svjesni da se ti simptomi mogu pojaviti i da u tom slučaju o njima moraju obavijestiti svog liječnika obiteljske medicine.

U praksi, ako se primijeti i potvrdi značajan pad broja trombocita (30 – 50% prvotne vrijednosti), liječenje enoksaparinatrijem mora se odmah prekinuti, a bolesnika prebaciti na neku drugu, neheparinsku antikoagulacijsku terapiju.

Krvarenje

Kao i kod drugih antikoagulanasa, krvarenje se može javiti na bilo kojem mjestu. Ako dođe do krvarenja, treba utvrditi izvor krvarenja i uvesti odgovarajuće liječenje.

Kao i svaki drugi antikoagulan, enoksaparinatrij mora se primjenjivati uz oprez kod stanja kod kojih postoji povećan rizik od krvarenja, kao što su:

- poremećaj hemostaze
- peptički ulkus u anamnezi
- nedavno pretrpljen ishemijski moždani udar
- teška arterijska hipertenzija
- nedavna dijabetička retinopatija
- neurološki ili oftalmološki kirurški zahvat
- istodobna primjena lijekova koji utječu na hemostazu (vidjeti dio 4.5)

Laboratorijske pretrage

U dozama u kojima se koristi za profilaksu venske tromboembolije, enoksaparinatrij ne utječe značajno na vrijeme krvarenja ni opće parametre zgrušavanja krvi, a ne utječe ni na agregaciju trombocita ni na vezivanje fibrinogena za trombocite.

Kad se primjenjuje u većim dozama, može doći do produljenja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) i aktiviranog vremena zgrušavanja (engl. *activated clotting time*, ACT). Budući da produljenje aPTV-a i ACT-a nisu u linearnoj korelaciji s povećanjem antitrombotske aktivnosti enoksaparinatrija, nisu prikladna ni pouzdana mjerila za praćenje aktivnosti enoksaparinatrija.

Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija

Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija ne smiju se izvoditi unutar 24 sata od primjene enoksaparinnatrija u terapijskim dozama (vidjeti i dio 4.3).

Kod primjene enoksaparinnatrija tijekom spinalne/epiduralne anestezije ili spinalne punkcije prijavljeni su slučajevi neuraksijalnih hematoma, koji su doveli do dugoročne ili trajne paralize. Ti su događaji rijetki kada se enoksaparinnatrij primjenjuje u dozama od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan ili nižima. Rizik od tih događaja veći je kod uporabe poslijeoperacijskih trajnih epiduralnih katetera, istodobne primjene dodatnih lijekova koji utječu na hemostazu, poput nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), traumatske ili ponovljene epiduralne ili spinalne punkcije, kao i u bolesnika koji u anamnezi imaju kirurški zahvat na kralježnici ili deformaciju kralježnice.

Da bi se smanjio mogući rizik od krvarenja povezanog s primjenom enoksaparinnatrija tijekom epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili spinalne punkcije, treba uzeti u obzir farmakokinetički profil enoksaparinnatrija (vidjeti dio 5.2). Postavljanje i uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalnu punkciju najbolje je provesti kada je antikoagulacijski učinak enoksaparinnatrija nizak; međutim, točno vrijeme do postizanja dovoljno niskog antikoagulacijskog učinka u svakog pojedinog bolesnika nije poznato. Potrebno je dodatno razmotriti primjenu u bolesnika kojima je klirens kreatinina 15-30 ml/min jer je kod njih eliminacija enoksaparina dugotrajnija (vidjeti dio 4.2).

Ako liječnik odluči primijeniti antikoagulans u kontekstu epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili lumbalne punkcije, moraju se provoditi česte kontrole kako bi se uočili bilo kakvi znakovi i simptomi neuroloških oštećenja, kao što su bol u središnjem dijelu leđa, senzorni i motorički deficiti (utrnulost ili slabost u donjim ekstremitetima) te disfunkcija crijeva i/ili mokraćnog mjehura. Bolesnike treba uputiti da odmah prijave pojavu bilo kojeg od prethodno navedenih znakova ili simptoma. Ako se posumnja na znakove ili simptome spinalnog hematoma, potrebni su hitna dijagnoza i liječenje, što uključuje i razmatranje dekompresije leđne moždine, iako takvo liječenje možda neće spriječiti ni poništiti neurološke posljedice.

Nekroza kože / kožni vaskulitis

Kod primjene heparina niske molekulske mase prijavljeni su nekroza kože i kožni vaskulitis, koji zahtijevaju trenutačan prekid liječenja.

Postupci perkutane koronarne intervencije

Kako bi se minimizirao rizik od krvarenja nakon krvožilnog pristupa tijekom liječenja nestabilne angine, NSTEMI-ja i akutnog STEMI-ja, treba se točno pridržavati preporučenih intervala između injekcijskih doza enoksaparinnatrija. Važno je postići hemostazu na mjestu uboda nakon PCI-ja. Ako se koristi pomagalo za okluziju, uvodnica se može odmah ukloniti. Ako se provodi ručna kompresija, uvodnicu treba ukloniti 6 sati nakon posljednje intravenske./supkutane injekcije enoksaparinnatrija. Ako treba nastaviti liječenje enoksaparinnatrijem, sljedeća doza prema rasporedu smije se primijeniti tek 6 do 8 sati nakon uklanjanja uvodnice. Mjesto na kojem je proveden zahvat treba promatrati zbog moguće pojave znakova krvarenja ili nastanka hematoma.

Akutni infektivni endokarditis

Primjena heparina obično se ne preporučuje u bolesnika s akutnim infektivnim endokarditisom, zbog rizika od cerebralnog krvarenja. Ako se takva primjena smatra apsolutno neophodnom, odluka se mora donijeti tek nakon pažljive ocjene koristi i rizika kod svakog pojedinog bolesnika.

Mehanički umjetni srčani zalisci

Primjena enoksaparinnatrija za tromboprofilaksu u bolesnika s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima nije adekvatno ispitana. U bolesnika s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima koji su primali enoksaparinnatrij za tromboprofilaksu prijavljeni su izolirani slučajevi tromboze umjetnog srčanog zaliska. Ometajući faktori, uključujući podležuću bolest i nedovoljno kliničkih podataka, ograničavaju ocjenu tih slučajeva. Neki od tih slučajeva zabilježeni su u trudnica u kojih je tromboza uzrokovala smrt majke i ploda.

Trudnice s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima

Primjena enoksaparinnatrija za tromboprofilaksu u trudnica s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima

nije adekvatno ispitana. U kliničkom ispitivanju provedenom u trudnica s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima koje su primale enoksaparinatrij (100 IU/kg [1 mg/kg] dvaput na dan) za smanjenje rizika od tromboembolije, u 2 od 8 žena nastali su krvni ugrušci koji su uzrokovali opstrukciju zaliska i tako doveli do smrti majke i ploda. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su izolirani slučajevi tromboze zaliska u trudnica s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima koje su primale enoksaparinatrij za tromboprofilaksu. Trudnice s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima mogu imati povećan rizik od tromboembolije.

Starije osobe

U starijih osoba nije primijećena povećana sklonost krvarenju kod primjene doza iz profilaktičkog raspona. Stariji bolesnici (osobito oni u dobi od 80 ili više godina) mogu imati povećan rizik od komplikacija krvarenja kod primjene terapijskog raspona doza. U bolesnika starijih od 75 godina koji se liječe zbog STEMI-ja preporučuje se pažljivo kliničko praćenje, a može se razmotriti i smanjenje doze (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije povećana je izloženost enoksaparinatriju, što povećava rizik od krvarenja. U tih se bolesnika preporučuje pažljivo kliničko praćenje, a može se razmotriti i biološko praćenje određivanjem anti-Xa aktivnosti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Enoksaparinatrij se ne preporučuje za bolesnike u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (klirens kreatinina < 15 ml/min) zbog nedovoljno podataka o primjeni u toj populaciji u svim indikacijama osim sprječavanja nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize.

Zbog značajno povećane izloženosti enoksaparinatriju u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina: 15 – 30 ml/min), preporučuje se prilagoditi doze u terapijskom i profilaktičkom rasponu (vidjeti dio 4.2).

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s umjerenim (klirens kreatinina: 30 – 50 ml/min) i blagim (klirens kreatinina: 50 – 80 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje funkcije jetre

Enoksaparinatrij treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije zbog povećane mogućnosti krvarenja. Prilagodba doze na temelju praćenja razina aktivnosti anti-Xa nije pouzdana u bolesnika s cirozom jetre pa se ne preporučuje (vidjeti dio 5.2).

Niska tjelesna težina

U žena i muškaraca niske tjelesne težine (< 45 kg odnosno < 57 kg) primijećeno je povećanje izloženosti enoksaparinatriju u profilaktičkim dozama (neprilagođenima tjelesnoj težini), koje može povećati rizik od krvarenja. Stoga se u tih bolesnika preporučuje pažljivo kliničko praćenje (vidjeti dio 5.2).

Pretili bolesnici

Pretili bolesnici imaju veći rizik od tromboembolije. Sigurnost i djelotvornost profilaktičkih doza kod pretilih bolesnika (ITM > 30 kg/m²) nisu u potpunosti ustanovljene i ne postoji konsenzus o prilagodbi doze. Te bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma tromboembolije.

Hiperkalijemija

Heparin može suprimirati lučenje aldosterona iz nadbubrežne žlijezde i tako dovesti do hiperkalijemije (vidjeti dio 4.8), osobito u bolesnika sa šećernom bolešću, kroničnim zatajenjem bubrega i otprije postojećom metaboličkom acidozom te bolesnika koji uzimaju lijekove za koje se zna da povišuju razinu kalija (vidjeti dio 4.5). Treba redovito kontrolirati razinu kalija u plazmi, osobito u rizičnih bolesnika.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza

Prijavljena je akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) nepoznate učestalosti

povezana s liječenjem enoksaparinom. U vrijeme propisivanja lijeka potrebno je obavijestiti bolesnike o znakovima i simptomima te ih pomno pratiti zbog kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu enoksaparina i razmotriti zamjensko liječenje (sukladno potrebi).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuje se istodobna primjena

Lijekovi koji utječu na hemostazu (vidjeti dio 4.4)

Preporučuje se da se primjena nekih lijekova koji utječu na hemostazu prekine prije uvođenja enoksaparinnatrija, osim u slučajevima u kojima je njihova primjena strogo indicirana. Ako je ova kombinacija indicirana, enoksaparinnatrij treba primjenjivati uz pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje kada je to prikladno. Među te se lijekove ubrajaju:

- sistemski salicilati, acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim dozama te NSAIL-ovi, uključujući ketorolak
- ostali trombolitici (npr. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) i antikoagulansi (vidjeti dio 4.2)

Istodobna primjena uz oprez

Sljedeći se lijekovi mogu primjenjivati zajedno s enoksaparinnatrijem uz oprez:

Ostali lijekovi koji utječu na hemostazu, kao što su:

- inhibitori agregacije trombocita, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u antiagregacijskoj dozi (kardioprotekcija), klopidoogrel, tiklopidin i antagoniste glikoproteina IIb/IIIa indicirane kod akutnog koronarnog sindroma zbog rizika od krvarenja
- dekstran 40
- sistemski glukokortikoidi

Lijekovi koji povišuju razinu kalija

Lijekovi koji povišuju razinu kalija u serumu mogu se primjenjivati istodobno s enoksaparinnatrijem uz pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dokaza da enoksaparin prolazi kroz placentarnu barijeru u ljudi tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće. Nema dostupnih podataka za prvo tromjesečje.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala dokaze fetotoksičnosti ni teratogenosti (vidjeti dio 5.3).

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da enoksaparin minimalno prolazi kroz placentu.

Enoksaparinnatrij se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako liječnik utvrdi da postoji jasna potreba.

Trudnice koje primaju enoksaparinnatrij treba pažljivo pratiti kako bi se uočili mogući znakovi krvarenja ili prekomjerne antikoagulacije te ih treba upozoriti na rizik od krvarenja. Sveukupno, podaci pokazuju da nema dokaza povećanog rizika od krvarenja, trombocitopenije i osteoporoze u odnosu na rizik u žena koje nisu trudne, osim rizika opaženog u trudnica s umjetnim srčanim zaliscima (vidjeti dio 4.4).

Ako se planira epiduralna anestezija, preporučuje se prije toga prekinuti primjenu enoksaparinnatrija (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se enoksaparin u neizmijenjenom obliku u majčino mlijeko u ljudi. Enoksaparin ili njegovi metaboliti u vrlo su maloj mjeri prelazili u mlijeko ženki štakora u laktaciji. Oralna apsorpcija enoksaparinatrija nije izgledna. Inhixa se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o utjecaju enoksaparinatrija na plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala ni na kakav učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Enoksaparinatrij ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Enoksaparinatrij se ocjenjivao u više od 15 000 bolesnika koji su primali enoksaparinatrij u kliničkim ispitivanjima. To je uključivalo 1776 slučajeva profilakse DVT-a nakon ortopedskog ili abdominalnog kirurškog zahvata u bolesnika s rizikom od tromboembolijskih komplikacija, 1169 slučajeva profilakse DVT-a u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću i izuzetno ograničenom pokretljivošću, 559 slučajeva liječenja DVT-a praćenog PE-om ili bez njega, 1578 slučajeva liječenja nestabilne angine i infarkta miokarda bez Q-zupca te 10 176 slučajeva liječenja akutnog STEMI-ja.

Režim liječenja enoksaparinatrijem koji se primjenjivao u tim kliničkim ispitivanjima razlikovao se ovisno o indikacijama. Doza enoksaparinatrija iznosila je 4000 IU (40 mg) supkutano jedanput na dan za profilaksu DVT-a nakon kirurškog zahvata ili u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću i izuzetno ograničenom pokretljivošću. Kod liječenja DVT-a praćenog PE-om ili bez njega, bolesnici su primali enoksaparinatrij u supkutanoj dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati ili u supkutanoj dozi od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan. U kliničkim ispitivanjima primjene za liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez Q-zupca, doza je iznosila 100 IU/kg (1 mg/kg) supkutano svakih 12 sati, dok je u kliničkom ispitivanju primjene za liječenje akutnog STEMI-ja režim liječenja enoksaparinatrijem uključivao primjenu intravenske bolusne doze od 3000 IU (30 mg), nakon koje se primjenjivala supkutana doza od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati.

U kliničkim su ispitivanjima najčešće prijavljene nuspojave bile krvarenja, trombocitopenija i trombocitoza (vidjeti dio 4.4 i odlomak „Opis odabranih nuspojava” u nastavku).

Sigurnosni profil enoksaparina za produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika koji boluju od aktivne maligne bolesti sličan je sigurnosnom profilu enoksaparina za liječenje DVT-a i PE-a.

Prijavljena je akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) povezana s liječenjem enoksaparinom (vidjeti dio 4.4.).

Tablični prikaz nuspojava

Ostale nuspojave primijećene u kliničkim ispitivanjima i prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (* označava nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet) navedene su u nastavku.

Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\leq 1/10$), često ($\leq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\leq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\leq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sustava nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

- Često: krvarenje, hemoragijska anemija*, trombocitopenija, trombocitoza
- Rijetko: eozinofilija*

- Rijetko: slučajevi imunoalergijske trombocitopenije s trombozom; u nekima od tih slučajeva tromboza je dovela do komplikacija infarkta organa ili ishemije ekstremiteta (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji imunološkog sustava

- Često: alergijska reakcija
- Rijetko: anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, uključujući šok*

Poremećaji živčanog sustava

- Često: glavobolja*

Krvožilni poremećaji

- Rijetko: hematom kralježnice* (ili neuraksijalni hematom). Te su nuspojave dovele do različitih stupnjeva neuroloških oštećenja, uključujući dugotrajnu ili trajnu paralizu (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji jetre i žuči

- Vrlo često: povišene vrijednosti jetrenih enzima (uglavnom transaminaze > 3 puta iznad gornje granice normale)
- Manje često: hepatocelularno oštećenje jetre*
- Rijetko: kolestatsko oštećenje jetre*

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- Često: urtikarija, svrbež, eritem
- Manje često: bulozni dermatitis
- Rijetko: alopecija*
- Rijetko: kožni vaskulitis*, nekroza kože* koja se obično razvija na mjestu injiciranja (tim fenomenima obično prethode purpura ili eritemski plakovi, infiltrirani i bolni).
- Noduli na mjestu injiciranja* (upalni noduli, koji nisu cistične tvorevine koje sadrže enoksaparin). Oni se povlače nakon nekoliko dana i ne bi trebali dovesti do prekida liječenja.
- Nepoznato: akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

- Rijetko: osteoporoza* nakon dugotrajne terapije (dulje od 3 mjeseca)

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

- Često: hematom na mjestu injiciranja, bol na mjestu injiciranja, ostale reakcije na mjestu injiciranja (kao što su edem, krvarenje, preosjetljivost, upala, masa, bol ili reakcija)
- Manje često: lokalna nadraženost; nekroza kože na mjestu injiciranja

Pretrage

- Rijetko: hiperkalijemija* (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.)

Opis odabranih nuspojava

Krvarenja

Uključivala su velika krvarenja, prijavljena u najviše 4,2% bolesnika (kirurških bolesnika). Neki od tih slučajeva imali su smrtni ishod. U kirurških su se bolesnika komplikacije krvarenja smatrale velikima: (1) ako je krvarenje uzrokovalo značajan klinički događaj ili (2) ako je krvarenje bilo praćeno padom vrijednosti hemoglobina za ≤ 2 g/dl ili transfuzijom 2 ili više jedinica krvnih pripravaka.

Retroperitonejska i intrakranijalna krvarenja uvijek su se smatrala velikima.

Kao i kod drugih antikoagulanasa, krvarenje može nastupiti ako su prisutni s njime povezani faktori rizika poput: organskih lezija sklonih krvarenju, invazivnih postupaka ili istodobne primjene lijekova koji utječu na hemostazu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Organski sustav	Profilaksa u kirurških bolesnika	Profilaksa u medikamentozno liječenih bolesnika	Liječenje u bolesnika s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	Produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću	Liječenje u bolesnika s nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez Q-zupca	Liječenje u bolesnika s akutnim STEMI-jem
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	<i>Vrlo često:</i> krvarenje ^a <i>Rijetko:</i> retro-peritonejsko krvarenje	<i>Često:</i> krvarenje ^a	<i>Vrlo često:</i> krvarenje ^a <i>Manje često:</i> intrakranijalno krvarenje, retroperitonejsko krvarenje	<i>Često</i> ^β : krvarenje	<i>Često:</i> krvarenje ^a <i>Rijetko:</i> retroperitonejsko krvarenje	<i>Često:</i> krvarenje ^a <i>Manje često:</i> intrakranijalno krvarenje, retroperitonejsko krvarenje

^a: kao što su: hematoma, ekhimoza (osim na mjestu injiciranja), hematoma oko rane, hematurija, epistaksa i gastrointestinalno krvarenje

^β: učestalost se temelji na retrospektivnom ispitivanju na temelju registra koje uključuje 3526 bolesnika (vidjeti dio 5.1)

Trombocitopenija i tromboza (vidjeti dio 4.4 Praćenje broja trombocita)

Organski sustav	Profilaksa u kirurških bolesnika	Profilaksa u medikamentozno liječenih bolesnika	Liječenje u bolesnika s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	Produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću	Liječenje u bolesnika s nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez Q-zupca	Liječenje u bolesnika s akutnim STEMI-jem
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	<i>Vrlo često:</i> trombocitoza ^β <i>Često:</i> trombocitopenija	<i>Manje često:</i> trombocitopenija	<i>Vrlo često:</i> trombocitoza ^β <i>Često:</i> trombocitopenija	<i>Nepoznato:</i> trombocitopenija	<i>Manje često:</i> trombocitopenija	<i>Često:</i> trombocitoza ^β , trombocitopenija <i>Vrlo rijetko:</i> imunoalergijska trombocitopenija

^β: Povišena razina trombocita > 400 G/l

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost enoksaparin natrija u djece nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Slučajno predoziranje enoksaparinnatrijem nakon intravenske, izvantjelesne ili supkutane primjene može dovesti do komplikacija u vidu krvarenja. Nije izgledno da će se enoksaparinnatrij apsorbirati nakon peroralne primjene, čak ni ako se primijene visoke doze.

Liječenje

Antikoagulacijski učinci mogu se u velikoj mjeri neutralizirati sporom intravenskom injekcijom protamina. Doza protamina ovisi o injiciranoj dozi enoksaparinnatrija; ako je enoksaparinnatrij primijenjen unutar prethodnih 8 sati, 1 mg protamina neutralizira antikoagulacijski učinak 100 IU (1 mg) enoksaparinnatrija. Ako se enoksaparinnatrij injicirao više od 8 sati prije primjene protamina ili ako se utvrdi da treba primijeniti još jednu dozu protamina, može se primijeniti infuzija 0,5 mg protamina po 100 IU (1 mg) enoksaparinnatrija. Ako je od injekcije enoksaparinnatrija prošlo 12 sati, primjena protamina možda ni neće biti potrebna. Međutim, čak i kada se primijene visoke doze protamina, anti-Xa aktivnost enoksaparinnatrija nikada se u potpunosti ne neutralizira (maksimalno 60%) (vidjeti informacije o lijeku za soli protamina).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici, heparinska skupina. ATK oznaka: B01A B05

Inhixa je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodinamički učinci

Enoksaparin je heparin niske molekulske mase, srednje vrijednosti molekulske mase od približno 4500 daltona, u kojem su antitrombotska i antikoagulacijska aktivnost standardnog heparina razdvojene. Djelatna tvar je natrijeva sol.

U pročišćenom sustavu *in vitro*, enoksaparinnatrij ostvaruje snažnu anti-Xa aktivnost (približno 100 IU/mg) i slabu anti-IIa ili antitrombinsku aktivnost (približno 28 IU/mg), uz omjer od 3,6. U tim antikoagulacijskim aktivnostima posreduje antitrombin III (ATIII), što u ljudi dovodi do antitrombotske aktivnosti.

Osim anti-Xa i anti-IIa aktivnosti, u zdravih dobrovoljaca i bolesnika te u nekliničkim modelima utvrđena su i dodatna antitrombotska i protuupalna svojstva enoksaparina.

Ona uključuju o ATIII ovisnu inhibiciju drugih faktora zgrušavanja, primjerice faktora VIIa, indukciju otpuštanja endogenog inhibitora puta tkivnog faktora (engl. *tissue factor pathway inhibitor*, TFPI), kao i smanjeno otpuštanje von Willebrandova faktora (vWF) iz krvožilnog endotela u krvotok. Poznato je da ti faktori pridonose sveukupnom antitrombotskom učinku enoksaparinnatrija.

Kada se koristi za profilaktičko liječenje, enoksaparinnatrij ne utječe značajno na aPTV. Kada se koristi za kurativno liječenje, enoksaparinnatrij može produljiti aPTV 1,5 – 2,2 puta u odnosu na kontrolno vrijeme pri vršnoj aktivnosti.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti povezane s kirurškim zahvatom

Produljena profilaksa VTE-a nakon ortopedskog kirurškog zahvata

U dvostruko slijepom ispitivanju produljene profilakse u bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu zamjene kuka, 179 bolesnika bez venske tromboembolijske bolesti, koji su prvotno (tijekom hospitalizacije) bili liječeni enoksaparinnatrijem u supkutanoj dozi od 4000 IU (40 mg), randomizirano je da nakon otpusta iz bolnice prima enoksaparinnatrij u dozi od 4000 IU (40 mg) (n = 90) supkutano jedanput na dan ili placebo (n = 89) tijekom 3 tjedna. Incidencija DVT-a tijekom

produljene profilakse bila je značajno niža uz enoksaparinnatrij nego uz placebo, a nije prijavljen nijedan slučaj PE-a. Nije došlo do velikih krvarenja. Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tablici.

	Enoksaparinnatrij 4000 IU (40 mg) jedanput na dan supkutano n (%)	Placebo jedanput na dan supkutano n (%)
Svi liječeni bolesnici koji su primali produljenu profilaksu	90 (100)	89 (100)
Ukupni VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Ukupni DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimalni DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*p-vrijednost naspram placeba = 0,008

#p-vrijednost naspram placeba = 0,537

U drugom dvostruko slijepom ispitivanju, 262 bolesnika bez VTE-a podvrgnuta kirurškom zahvatu zamjene kuka, koja su prvotno (tijekom hospitalizacije) bila liječena enoksaparinnatrijem u supkutanoj dozi od 4000 IU (40 mg), randomizirana su da nakon otpuštanja iz bolnice primaju enoksaparinnatrij u dozi od 4000 IU (40 mg) (n = 131) supkutano jedanput na dan ili placebo (n = 131) tijekom 3 tjedna. Slično kao i u prvom ispitivanju, incidencija VTE-a tijekom produljene profilakse bila je značajno niža uz enoksaparinnatrij nego uz placebo i za ukupni VTE (21 uz enoksaparinnatrij [16%] naspram 45 uz placebo [34,4%]; p = 0,001) i za proksimalni DVT (8 uz enoksaparinnatrij [6,1%] naspram 28 uz placebo [21,4%]; p = 0,001). Nije utvrđena razlika u velikim krvarenjima između skupine liječene enoksaparinnatrijem i one koja je primala placebo.

Produljena profilaksa DVT-a nakon onkološkog kirurškog zahvata

Dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje uspoređivalo je sigurnost i djelotvornost četverotjednog i jednotjednog režima profilakse enoksaparinnatrijem u 332 bolesnika podvrgnuta elektivnom onkološkom kirurškom zahvatu u abdomenu ili zdjelici. Bolesnici su primali enoksaparinnatrij (4000 IU [40 mg] supkutano) svakodnevno tijekom 6 do 10 dana, nakon čega su bili randomizirani za primanje enoksaparinnatrija ili placeba tijekom još 21 dana. Obostrana venografija provedena je između 25. i 31. dana, ili ranije ako su se pojavili simptomi venske tromboembolije. Bolesnike se pratilo tijekom tri mjeseca. Profilaksa enoksaparinnatrijem tijekom četiri tjedna nakon onkološkog kirurškog zahvata u abdomenu ili zdjelici značajno je snizila incidenciju tromboze potvrđene venografijom u usporedbi s jednotjednom profilaksom enoksaparinnatrijem. Stopa venske tromboembolije na kraju dvostruko slijepo faze iznosila je 12,0% (n = 20) u skupini koja je primala placebo te 4,8% (n = 8) u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem; p = 0,02. Ta je razlika bila prisutna i nakon tri mjeseca (13,8% naspram 5,5% [n = 23 naspram 9], p = 0,01). Nije bilo razlika u stopama krvarenja ili drugih komplikacija tijekom dvostruko slijepog razdoblja i tijekom razdoblja praćenja.

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću za koju se očekuje da će ograničiti pokretljivost

U dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju s paralelnim skupinama, enoksaparinnatrij u dozi od 2000 IU (20 mg) ili 4000 IU (40 mg) supkutano jedanput na dan uspoređivao se s placebom u profilaksi DVT-a u medikamentozno liječenih bolesnika s izuzetno ograničenom pokretljivošću tijekom akutne bolesti (što se definiralo kao duljina hodne pruge < 10 metara tijekom ≥ 3 dana). U tom su ispitivanju sudjelovali bolesnici sa zatajenjem srca (NYHA kategorije III ili IV), akutnim respiratornim zatajenjem ili kompliciranom kroničnom respiratornom insuficijencijom te akutnom infekcijom ili akutnom reumatskom bolešću, povezanim s najmanje jednim faktorom rizika za VTE (dob ≤ 75 godina, rak, prethodni VTE, pretilost, varikozne vene, hormonska terapija te kronično srčano ili respiratorno zatajenje).

U ispitivanje su bila uključena ukupno 1102 bolesnika, a liječeno je njih 1073. Liječenje je trajalo 6 do 14 dana (medijan trajanja: 7 dana). Kada se primjenjivao u dozi od 4000 IU (40 mg) supkutano

jedanput na dan, enoksaparinnatrij je značajno snizio incidenciju VTE-a u odnosu na placebo. Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tablici.

	Enoksaparinnatrij 2000 IU (20 mg) jedanput na dan supkutano n (%)	Enoksaparinnatrij 4000 IU (40 mg) jedanput na dan supkutano n (%)	Placebo n (%)
Svi medikamentozno liječeni bolesnici koji su primali terapiju tijekom akutne bolesti	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Ukupni VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Ukupni DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimalni DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venski tromboembolijski događaji koji su uključivali DVT, PE i smrtnu slučajevu za koje se smatralo da im je uzrok tromboembolija

*p-vrijednost u odnosu na placebo = 0,0002

Približno 3 mjeseca nakon uključivanja u ispitivanje, incidencija VTE-a i dalje je bila značajno niža u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 4000 IU (40 mg) nego u onoj koja je primala placebo. Stopa svih krvarenja i velikih krvarenja iznosila je 8,6% odnosno 1,1% u skupini koja je primala placebo, 11,7% odnosno 0,3% u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 2000 IU (20 mg) te 12,6% odnosno 1,7% u skupini koja je primala enoksaparinnatrij u dozi od 4000 IU (40 mg).

Liječenje DVT-a praćenog PE-om ili bez njega

U multicentričnom ispitivanju s paralelnim skupinama, 900 bolesnika s akutnim DVT-om donjih ekstremiteta, praćenim PE-om ili bez njega, bilo je randomizirano za bolničko liječenje (i) enoksaparinnatrijem u dozi od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) supkutano jedanput na dan, (ii) enoksaparinnatrijem u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) supkutano svakih 12 sati ili (iii) intravenskim bolusom heparina (5000 IU) nakon kojega je uslijedila kontinuirana infuzija (primijenjena radi postizanja aPTV-a od 55 do 85 sekundi). U ispitivanju je randomizirano ukupno 900 bolesnika i svi su bili liječeni. Svi su bolesnici primali i varfarinnatrij (doza se prilagođavala prema protrombinskom vremenu radi postizanja INR-a od 2,0 do 3,0), počevši 72 sata nakon početka liječenja enoksaparinnatrijem ili standardnim heparinom pa tijekom razdoblja od 90 dana. Liječenje enoksaparinnatrijem ili standardnim heparinom primjenjivalo se tijekom najmanje 5 dana i do postizanja ciljnog INR-a uz varfarinnatrij. Oba režima liječenja enoksaparinnatrijem bila su ekvivalentna liječenju standardnim heparinom s obzirom na smanjenje rizika od rekurentne venske tromboembolije (DVT-a i/ili PE-a). Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tablici.

	Enoksaparinatrij 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan supkutano n (%)	Enoksaparinatrij 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan supkutano n (%)	Heparin - intravenska terapija prilagođena prema aPTV-u n (%)
Svi liječeni bolesnici s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Ukupni VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Samo DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimalni DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venski tromboembolijski događaj (DVT i/ili PE)

*Intervali pouzdanosti od 95% za razlike između liječenja za ukupni VTE bili su:

- enoksaparinatrij jedanput na dan naspram heparina (-3,0 do 3,5)

- enoksaparinatrij svakih 12 sati naspram heparina (-4,2 do 1,7)

Stopa velikih krvarenja iznosila je 1,7% u skupini liječenoj enoksaparinatrijem u dozi od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan, 1,3% u skupini liječenoj enoksaparinatrijem u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan te 2,1% u skupini koja je primala heparin.

Produljeno liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću

U kliničkim ispitivanjima s ograničenim brojem bolesnika, prijavljene stope ponovljenih VTE-a u bolesnika liječenih enoksaparinom koji se primjenjuje jedanput ili dva puta dnevno tijekom 3 do 6 mjeseci izgledaju usporedivo s onima liječenih varfarinom.

Učinkovitost u stvarnom okruženju procijenjena je u kohorti od 4451 bolesnika sa simptomatskim VTE-om i aktivnom malignom bolešću iz internacionalnog registra bolesnika koji imaju VTE i druga trombotska stanja (RIETE). Ukupno 3526 bolesnika primalo je enoksaparin supkutano u razdoblju do 6 mjeseci, a 925 bolesnika supkutano je primalo tinzaparin ili dalteparin. Među 3526 bolesnika koji su liječeni enoksaparinom, 891 bolesnik liječen je s 1,5 mg/kg jedanput dnevno kao početno liječenje i produljeno liječenje u razdoblju do 6 mjeseci (samo jedanput dnevno), 1854 bolesnika primali su početni režim doziranja od 1,0 mg/kg dva puta dnevno i produljeno liječenje tijekom do 6 mjeseci (samo dva puta dnevno), a 687 bolesnika primalo je 1,0 mg/kg dva puta dnevno kao početno liječenje nakon čega je slijedilo 1,5 mg/kg jedanput dnevno (prvo dva puta dnevno, a zatim jedanput dnevno) kao produljeno liječenje u razdoblju do 6 mjeseci. Srednje trajanje liječenja do promjene režima doziranja iznosilo je 17 dana, a medijan trajanja liječenja do promjene režima doziranja iznosio je 8 dana. Nije bilo značajne razlike u stopi ponavljanja VTE-a između dviju skupina liječenja (vidjeti tablicu), pri čemu je enoksaparin zadovoljavao unaprijed određeni kriterij neinferiornosti od 1,5 (HR prilagođen relevantnim kovarijatama 0,817; 95% CI: 0,499-1,336). Nije bilo statistički značajne razlike između dviju liječenih skupina s obzirom na relativne rizike od velikog (smrtonosnog ili nesmrtonosnog) krvarenja i smrti zbog bilo kojeg uzroka (vidjeti tablicu).

Tablica. Djelotvornost i sigurnost ishoda u ispitivanju RIETECAT

Ishod	Enoksaparin N=3526	Drugi heparini niske molekulske mase N=925	Prilagođeni omjeri hazarda enoksaparin/drugi heparini niske molekulske mase [95% interval pouzdanosti]
Ponavljanje VTE-a	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817 [0,499-1,336]

Velika krvarenja	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522 [0,899-2,577]
Manja krvarenja	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881 [0,550-1,410]
Ukupna smrtnost	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974 [0,813-1,165]

U nastavku se nalazi pregled ishoda prema režimu liječenja koji je korišten u ispitivanju RIETECAT među ispitanicima koji su 6 mjeseci sudjelovali u ispitivanju:

Tablica. Ishodi nakon 6 mjeseci u bolesnika koji su završili liječenje od 6 mjeseci, prema različitim režimima doziranja

Ishod N (%) (95% CI)	Enoksaparin svi režimi doziranja	Enoksaparin – svi režimi doziranja					drugi heparini niske molekulske mase – odobreni u EU
		Enoksaparin jedanput dnevno	Enoksaparin dva puta dnevno	Enoksaparin s dva puta dnevno na jedanput dnevno	Enoksaparin s jedanput dnevno na dva puta dnevno	Enoksaparin više od jedne promjene režima	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Ponavljanje VTE-a	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Velika krvarenja (smrtonosna ili nesmrtonosna)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Klinički značajna manja krvarenja	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Smrt zbog bilo kojeg uzroka	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
Smrt povezana sa smrtonosnom plućnom embolijom ili smrtonosnim krvarenjem	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%) -	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 (2,6%) (1,1%-4,1%)
*interval pouzdanosti iznosi 95% za sve podatke							

Liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovao je 3171 bolesnik uključen u ispitivanje u akutnoj fazi nestabilne angine ili infarkta miokarda bez Q-zupca. Bolesnici su bili randomizirani da u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (100 do 325 mg jedanput na dan) primaju enoksaparin natrij u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) supkutano svakih 12 sati ili nefrakcionirani heparin u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u. Bolesnici su se morali liječiti u bolnici tijekom najmanje 2 a najviše 8 dana, do kliničke stabilizacije, postupaka revaskularizacije ili otpusta iz bolnice. Bolesnike se moralo pratiti do 30 dana. U usporedbi s heparinom, enoksaparin natrij je značajno snizio kombiniranu incidenciju angine pectoris, infarkta miokarda i smrti, uz sniženje s 19,8 na 16,6% (smanjenje relativnog rizika: 16,2%) 14. dana. To sniženje kombinirane incidencije bilo je održano nakon 30 dana (s 23,3 na 19,8%; smanjenje relativnog rizika: 15%).

Nije bilo značajnih razlika u velikim krvarenjima, iako je krvarenje na mjestu supkutane injekcije bilo češće.

Liječenje akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovalo je 20 479 bolesnika sa STEMI-jem koji su bili kandidati za primanje fibrinolitičke terapije. Bolesnici su bili randomizirani za primanje enoksaparinnatrija u jednokratnoj intravenskoj bolusnoj dozi od 3000 IU (30 mg) plus 100 IU/kg (1 mg/kg) supkutano, nakon kojih su slijedile supkutane injekcije enoksaparinnatrija u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati, ili za primanje nefrakcioniranog heparina u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u tijekom 48 sati. Svi su bolesnici primali i acetilsalicilatnu kiselinu tijekom najmanje 30 dana. Strategija doziranja enoksaparinnatrija bila je prilagođena u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i starijih bolesnika u dobi od najmanje 75 godina. Supkutane injekcije enoksaparinnatrija primjenjivale su se do otpusta iz bolnice ili tijekom najviše osam dana (što god je nastupilo prvo).

4716 bolesnika podvrgnuto je perkutanoj koronarnoj intervenciji uz primjenu antitrombotske potpore zaslijepljenim ispitivanim lijekom. Dakle, u bolesnika koji su primali enoksaparinnatrij PCI je proveden uz primjenu enoksaparinnatrija (bez prelaska na drugi lijek) prema režimu utvrđenom u prethodnim ispitivanjima, tj. bez dodatne doze ako je posljednja supkutana doza primijenjena manje od 8 sati prije napuhavanja balona, odnosno uz intravensku bolusnu dozu enoksaparinnatrija od 30 IU/kg (0,3 mg/kg) ako je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona.

U usporedbi s nefrakcioniranim heparinom, enoksaparinnatrij je značajno snizio incidenciju primarne mjere ishoda, koja je objedinjavala smrt zbog bilo kojeg uzroka ili ponovljeni infarkt miokarda unutar prvih 30 dana nakon randomizacije (9,9% u skupini koja je primala enoksaparinnatrij u usporedbi s 12,0% u skupini koja je primala nefrakcionirani heparin), uz smanjenje relativnog rizika za 17% ($p < 0,001$).

Terapijska korist enoksaparinnatrija, koja je primijećena kod niza ishoda djelotvornosti, nastupila je nakon 48 sati, kada je zabilježeno smanjenje relativnog rizika od ponovljenog infarkta miokarda za 35% u usporedbi s liječenjem nefrakcioniranim heparinom ($p < 0,001$).

Povoljan učinak enoksaparinnatrija na primarnu mjeru ishoda bio je dosljedan u svim ključnim podskupinama, uključujući podskupine prema dobi, spolu, mjestu infarkta, šećernoj bolesti u anamnezi, infarktu miokarda u anamnezi, vrsti primijenjenog fibrinolitika i vremenu do liječenja ispitivanim lijekom.

Primijećena je značajna terapijska korist enoksaparinnatrija u usporedbi s nefrakcioniranim heparinom u bolesnika podvrgnutih perkutanoj koronarnoj intervenciji unutar 30 dana nakon randomizacije (smanjenje relativnog rizika za 23%) ili medikamentoznom liječenju (smanjenje relativnog rizika za 15%; $p = 0,27$ za interakciju).

Stopa kompozitne mjere ishoda, koja je uključivala smrt, ponovljeni infarkt miokarda ili intrakranijalno krvarenje (mjerilo neto kliničke koristi), nakon 30 dana bila je značajno niža ($p < 0,0001$) u skupini koja je primala enoksaparinnatrij (10,1%) nego u onoj liječenoj heparinom (12,2%), što predstavlja smanjenje relativnog rizika za 17% u korist liječenja enoksaparinnatrijem. Incidencija velikih krvarenja nakon 30 dana bila je značajno viša ($p < 0,0001$) u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem (2,1%) nego u onoj koja je primala heparin (1,4%). Incidencija gastrointestinalnog krvarenja bila je viša u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem (0,5%) nego u onoj koja je primala heparin (0,1%), dok je incidencija intrakranijalnog krvarenja bila slična u obje skupine (0,8% uz enoksaparinnatrij naspram 0,7% uz heparin).

Povoljan učinak enoksaparinnatrija na primarnu mjeru ishoda primijećen tijekom prvih 30 dana održao se tijekom 12-mjesečnog razdoblja praćenja.

Oštećenje funkcije jetre

Prema podacima iz literature, čini se da je primjena enoksaparinnatrija u dozi od 4000 IU (40 mg) u bolesnika s cirozom (Child-Pugh stadij B-C) sigurna i učinkovita za sprječavanje tromboze portalne vene. Treba napomenuti da ispitivanja literature mogu imati ograničenja. Potreban je oprez u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije jer u tih bolesnika postoji povećana mogućnost krvarenja (vidjeti dio 4.4), a nisu provedena formalna ispitivanja utvrđivanja doze u bolesnika s cirozom (Child-Pugh stadij A, B i C).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opće značajke

Farmakokinetički parametri enoksaparinnatrija prvenstveno su se ocjenjivali s obzirom na vremensku krivulju plazmatske anti-Xa aktivnosti, kao i anti-IIa aktivnosti, pri preporučenim rasponima doza nakon jednokratne i ponovljene supkutane primjene te nakon jednokratne intravenske primjene. Anti-Xa i anti-IIa farmakokinetička aktivnost kvantificirala se uz pomoć validiranih amidolitičkih metoda.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost enoksaparinnatrija nakon supkutane injekcije, na temelju anti-Xa aktivnosti, iznosi gotovo 100%.

Mogu se koristiti različite doze i formulacije te režimi doziranja.

Srednja vrijednost vršne plazmatske anti-Xa aktivnosti primjećuje se 3 do 5 sati nakon supkutane injekcije, a iznosi približno 0,2, 0,4, 1,0 odnosno 1,3 anti-Xa IU/ml nakon jednokratne supkutane primjene doze od 2000 IU (20 mg), 4000 IU (40 mg), 100 IU/kg (1 mg/kg) odnosno 150 IU/kg (1,5 mg/kg).

Intravenska bolusna doza od 3000 IU (30 mg) i neposredno zatim supkutane doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati dovele su do početne vršne anti-Xa aktivnosti od 1,16 IU/ml ($n = 16$) i prosječne izloženosti koja je iznosila 88% razine u stanju dinamičke ravnoteže. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se drugog dana liječenja.

Nakon ponovljene supkutane primjene doze od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan i 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan u zdravih dobrovoljaca, stanje dinamičke ravnoteže postiže se 2. dana, uz prosječan omjer izloženosti koji je približno 15% veći nego nakon jednokratne doze. Nakon ponovljene supkutane primjene doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan, stanje dinamičke ravnoteže postiže se između 3. i 4. dana, uz srednju vrijednost izloženosti koja je približno 65% veća nego nakon jednokratne doze te srednju vrijednost najviše i najniže anti-Xa aktivnosti od približno 1,2 odnosno 0,52 IU/ml.

Injekcijski volumen i koncentracija doze u rasponu od 100 do 200 mg/ml ne utječu na farmakokinetičke parametre u zdravih dobrovoljaca.

Čini se da je farmakokinetika enoksaparinnatrija linearna u svim preporučenim rasponima doza. Intraindividualna i interindividualna varijabilnost je niska. Nakon ponovljene supkutane primjene ne dolazi do nakupljanja.

Plazmatska anti-IIa aktivnost nakon supkutane primjene približno je desetostruko niža nego anti-Xa aktivnost. Srednja vrijednost vršne anti-IIa aktivnosti bilježi se približno 3 do 4 sata nakon supkutane injekcije te doseže vrijednosti od 0,13 IU/ml i 0,19 IU/ml nakon ponovljene primjene doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan odnosno 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan.

Distribucija

Volumen distribucije anti-Xa aktivnosti enoksaparinnatrija iznosi približno 4,3 litre i gotovo je jednak volumenu krvi.

Biotransformacija

Enoksaparinnatrij se prvenstveno metabolizira u jetri procesima desulfatacije i/ili depolimerizacije, kojima se razgrađuje na elemente manje molekulske mase i uvelike smanjene biološke aktivnosti.

Eliminacija

Enoksaparinnatrij je tvar s niskom stopom klirensa; srednja vrijednost plazmatskog klirensa anti-Xa aktivnosti nakon 6-satne intravenske infuzije doze od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) iznosi 0,74 l/h.

Čini se da je eliminacija jednofazna, a poluvijek se kreće u rasponu od približno 5 sati nakon jednokratne supkutane doze do približno 7 sati nakon ponovljene primjene.

Bubrežni klirens aktivnih fragmenata predstavlja približno 10% primijenjene doze, dok na ukupno izlučivanje aktivnih i neaktivnih fragmenata putem bubrega otpada približno 40% doze.

Posebne populacije

Starije osobe

Prema rezultatima populacijske farmakokinetičke analize, kinetički profil enoksaparinnatrija ne razlikuje se između starijih i mlađih ispitanika ako je bubrežna funkcija normalna. Međutim, poznato je da se bubrežna funkcija smanjuje s porastom dobi, pa eliminacija enoksaparinnatrija može biti smanjena u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju provedenom u bolesnika s uznapredovalom cirozom liječenih enoksaparinnatrijem u dozi od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan, smanjenje vršne anti-Xa aktivnosti bilo je povezano s povećanjem težine oštećenja jetrene funkcije (koja se ocjenjivala prema Child-Pugh klasifikaciji). To se smanjenje prvenstveno pripisalo padu razine ATIII kao posljedici smanjene sinteze ATIII u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Oštećenje funkcije bubrega

Primijećen je linearan odnos između plazmatskog klirensa anti-Xa aktivnosti i klirensa kreatinina u stanju dinamičke ravnoteže, što upućuje na smanjen klirens enoksaparinnatrija u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Izloženost anti-Xa aktivnosti, izražena kao AUC, u stanju dinamičke ravnoteže neznatno je povišena kod blagog (klirens kreatinina: 50-80 ml/min) i umjerenog (klirens kreatinina: 30-50 ml/min) oštećenja bubrežne funkcije nakon ponovljene supkutane primjene doze od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min), AUC u stanju dinamičke ravnoteže značajno je povišen za prosječno 65% nakon ponovljene supkutane primjene doze od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.2).

Hemodijaliza

Nakon jednokratne intravenske doze od 25 IU (0,25 mg/kg), 50 IU (0,50 mg/kg) ili 100 IU/kg (1,0 mg/kg), farmakokinetika enoksaparinnatrija činila se sličnom onoj u kontrolnoj skupini, ali je AUC bio dvostruko viši nego u kontrolnoj skupini.

Tjelesna težina

Nakon ponovljene primjene supkutane doze od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan, srednja vrijednost AUC-a anti-Xa aktivnosti u stanju dinamičke ravnoteže bila je neznatno viša u pretilih zdravih dobrovoljaca (ITM: 30-48 kg/m²) nego u nepretimih kontrolnih ispitanika, dok vršna plazmatska anti-Xa aktivnost nije bila povećana. Klirens prilagođen prema tjelesnoj težini u pretilih ispitanika manji je kod supkutane primjene.

Kod primjene doza koje nisu bile prilagođene prema tjelesnoj težini, nakon jednokratne supkutane doze od 4000 IU (40 mg) utvrđeno je da je izloženost anti-Xa aktivnosti bila 52% veća kod žena niske tjelesne težine (< 45 kg) i 27% veća kod muškaraca niske tjelesne težine (< 57 kg) u usporedbi s kontrolnim ispitanicima normalne tjelesne težine (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Nisu primijećene farmakokinetičke interakcije između enoksaparinnatrija i trombolitika pri njihovoj istodobnoj primjeni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Osim antikoagulacijskih učinaka enoksaparinnatrija, nije bilo dokaza nuspojava pri dozi od 15 mg/kg na dan u 13-tjednom ispitivanju toksičnosti supkutane primjene ni u štakora ni u pasa, te pri dozi od 10 mg/kg na dan u 26-tjednom ispitivanju toksičnosti supkutane i intravenske primjene ni u štakora ni u majmuna.

Enoksaparinnatrij nije pokazao mutageno djelovanje u testovima *in vitro*, uključujući Amesov test i test mutacija na mišjim stanicama limfoma, kao ni klastogeno djelovanje u testu kromosomskih aberacija na ljudskim limfocitima *in vitro* i testu kromosomskih aberacija na stanicama koštane srži štakora *in vivo*.

Ispitivanja provedena na skotnim ženkama štakora i kunića pri supkutanim dozama enoksaparinnatrija do 30 mg/kg/dan nisu otkrila dokaze teratogenih učinaka ni fetotoksičnosti. Utvrđeno je da enoksaparinnatrij ne utječe na plodnost ni reproduktivnu sposobnost mužjaka i ženki štakora pri supkutanim dozama do 20 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Supkutana injekcija

Ne miješati s drugim lijekovima.

Intravenska (bolusna) injekcija (samo za akutni STEMI)

Enoksaparinnatrij se može sigurno primjenjivati s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju (vidjeti dio 4.2).

6.3 Rok valjanosti

Napunjena štrcaljka

3 godine

Lijek razrijeđen otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju.

8 sati

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,8 ml otopine u:

- štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil-gume i ljubičastim klipom od polipropilena, s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu. Štrcaljke mogu dodatno biti opremljene štitnikom za iglu.

Pakiranja od:

- 2, 10 i 30 napunjenih štrcaljki
- 10 i 30 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

UPUTE ZA UPORABU: NAPUNJENA ŠTRCALJKA

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom bez štitnika za iglu

Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

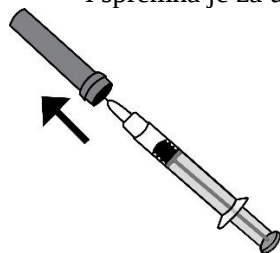
- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

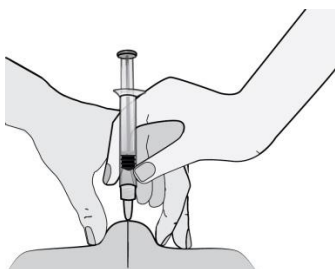


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.
- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van.



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom sa štitnikom za iglu

Vaša napunjena štrcaljka može imati pričvršćen štitnik za iglu radi zaštite od ozljeda ubodom igle. Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

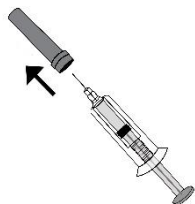
Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.

- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

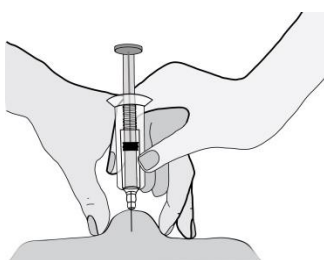


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

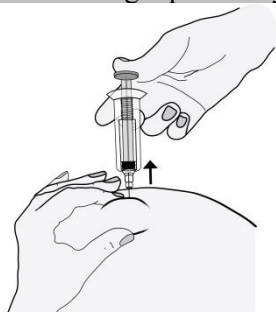
Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

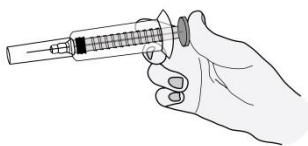
- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van. Nemojte otpustiti pritisak na klip!



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Snažno potisnite klip. Štitnik za iglu u obliku plastičnog cilindra automatski će biti aktiviran i u potpunosti će pokriti iglu.

„KLIK”



- 11)** Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15/09/2016
Datum posljednje obnove odobrenja: 26/08/2021

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 15 000 IU anti-Xa aktivnosti enoksaparinnatrija (što odgovara 150 mg) u 1 ml vode za injekcije.

Enoksaparinnatrij je biološka tvar koja se dobiva alkalnom depolimerizacijom benzilnog estera heparina dobivenog iz sluznice svinjskog crijeva.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (injekcija).
Bistra, bezbojna do blijedožuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Inhixa indiciran je u odraslih za:

- profilaksu venske tromboembolijske bolesti u umjereno rizičnih i visokorizičnih kirurških bolesnika, osobito onih koji se podvrgavaju ortopedskim ili općim kirurškim zahvatima, uključujući onkološke kirurške zahvate
- profilaksu venske tromboembolijske bolesti u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću (kao što su akutno zatajenje srca, respiratorna insuficijencija, teške infekcije ili reumatske bolesti) i smanjenom pokretljivošću u kojih je povećan rizik od venske tromboembolije
- liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), osim PE-a koji će vjerojatno zahtijevati trombolitičko liječenje ili kirurški zahvat
- produljeno liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću.
- sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize
- akutni koronarni sindrom:
 - liječenje nestabilne angine pectoris i infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta (engl. *non-ST segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI), u kombinaciji s peroralnom primjenom acetilsalicilatne kiseline
 - liječenje akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta (engl. *ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI), uključujući bolesnike koji će se liječiti medikamentozno ili koji će naknadno biti podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (engl. *percutaneous coronary intervention*, PCI)

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti u umjereno rizičnih i visokorizičnih kirurških bolesnika

Tromboembolijski rizik za pojedinog bolesnika može se procijeniti korištenjem validiranog modela stratifikacije rizika.

- U bolesnika s umjerenim rizikom od tromboembolije preporučena doza enoksaparinnatrija je 2000 IU (20 mg) jedanput na dan supkutanom injekcijom. Uvođenje enoksaparinnatrija u dozi od 2000 IU (20 mg) 2 sata prije kirurškog zahvata pokazalo se učinkovitim i sigurnim kod umjereno rizičnih kirurških zahvata.
U umjereno rizičnih bolesnika liječenje enoksaparinnatrijem treba održavati tijekom najmanje 7 - 10 dana, neovisno o statusu oporavka (npr. pokretljivosti). Profilaksu treba nastaviti sve dok bolesnik više ne bude značajno smanjeno pokretan.
- U bolesnika s visokim rizikom od tromboembolije preporučena doza enoksaparinnatrija je 4000 IU (40 mg) jedanput na dan supkutanom injekcijom, a primjenu bi po mogućnosti trebalo započeti 12 sati prije operacije. Ako je potrebno započeti profilaksu enoksaparinnatrijem više od 12 sati prije operacije (npr. u visokorizičnih bolesnika koji čekaju na odgođen ortopedski kirurški zahvat), posljednja se injekcija mora primijeniti najmanje 12 sati prije kirurškog zahvata, a sljedeća 12 sati nakon njega.
 - Za bolesnike koji se podvrgavaju velikom ortopedskom kirurškom zahvatu preporučuje se produljena tromboprofilaksa u trajanju do 5 tjedana.
 - Za bolesnike s visokim rizikom od venske tromboembolije (VTE) koji se podvrgavaju onkološkom kirurškom zahvatu u abdomenu ili zdjelici preporučuje se produljena tromboprofilaksa u trajanju do 4 tjedna.

Profilaksa venske tromboembolije u medikamentozno liječenih bolesnika

Preporučena doza enoksaparinnatrija je 4000 IU (40 mg) jedanput na dan supkutanom injekcijom. Liječenje enoksaparinnatrijem propisuje se na najmanje 6 do 14 dana, neovisno o statusu oporavka (npr. pokretljivosti). Nije utvrđena korist liječenja duljeg od 14 dana.

Liječenje DVT-a i PE-a

Enoksaparinnatrij se može primijeniti supkutano kao jedna injekcija dnevno od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) ili kao dvije injekcije dnevno od 100 IU/kg (1 mg/kg).

Režim doziranja treba odabrati liječnik na temelju individualne ocjene koja uključuje procjenu tromboembolijskog rizika i rizika od krvarenja. Režim doziranja od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan treba koristiti u bolesnika bez komplikacija u kojih je rizik od ponovne pojave VTE-a nizak. Režim doziranja od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan treba koristiti u svih ostalih bolesnika, kao što su pretili bolesnici, bolesnici sa simptomatskim PE-om, rakom, rekurentnim VTE-om ili proksimalnom trombozom (trombozom ilijačne vene).

Liječenje enoksaparinnatrijem u prosjeku se propisuje na 10 dana. Kada je to prikladno, treba uvesti liječenje oralnim antikoagulansima (vidjeti odlomak „Prelazak s enoksaparinnatrija na oralne antikoagulanse i obratno” na kraju dijela 4.2).

U produljenom liječenju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevenciji njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću liječnici moraju pažljivo procijeniti individualne rizike od tromboembolije i krvarenja u bolesnika.

Preporučena doza od 100 IU/kg (1 mg/kg) primjenjuje se dvaput na dan supkutanom injekcijom tijekom 5 do 10 dana nakon čega slijedi doza od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan supkutanom injekcijom u trajanju do 6 mjeseci. Nakon 6 mjeseci liječenja potrebno je ponovno procijeniti korist kontinuiranog liječenja antikoagulansima.

Sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka tijekom hemodijalize

Preporučena doza je 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinnatrija.

U bolesnika s visokim rizikom od krvarenja, dozu treba smanjiti na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) kod dvostrukog žilnog pristupa ili 75 IU/kg (0,75 mg/kg) kod jednostrukog žilnog pristupa.

Tijekom hemodijalize, enoksaparinnatrij treba injicirati kroz arterijsku liniju sustava za dijalizu na početku postupka dijalize. Učinak te doze obično je dovoljan za 4-satnu dijalizu; međutim, ako se utvrde fibrinski prstenovi, npr. nakon dijalize koja traje dulje nego što je uobičajeno, može se primijeniti dodatna doza od 50 do 100 IU/kg (0,5 do 1 mg/kg).

Nema dostupnih podataka o bolesnicima u kojih se enoksaparinnatrij primjenjuje za profilaksu ili liječenje i tijekom postupaka hemodijalize.

Akutni koronarni sindrom: liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja te liječenje akutnog STEMI-ja

- Za liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja, preporučena doza enoksaparinnatrija je 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati supkutanim injekcijom, u kombinaciji s antitrombocitnom terapijom. Liječenje treba održavati tijekom najmanje 2 dana i nastaviti do kliničke stabilizacije. Liječenje obično traje 2 do 8 dana.
Primjena acetilsalicilatne kiseline preporučuje se za sve bolesnike koji nemaju kontraindikacija, uz početnu peroralnu udarnu dozu od 150 do 300 mg (u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni acetilsalicilatnom kiselinom) i dugoročnu terapiju održavanja dozom od 75 do 325 mg/dan, neovisno o strategiji liječenja.
- Za liječenje akutnog STEMI-ja, preporučena doza enoksaparinnatrija je jednokratni intravenski bolus od 3000 IU (30 mg) plus supkutana doza od 100 IU/kg (1 mg/kg), nakon koje slijedi supkutana primjena doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati (najviše 10 000 IU (100 mg) za svaku od prve dvije supkutane doze). Potrebno je istodobno primjenjivati i odgovarajuću antitrombocitnu terapiju, poput peroralne primjene acetilsalicilatne kiseline (75 do 325 mg jedanput na dan), ako nije kontraindicirana. Preporučeno trajanje liječenja je 8 dana ili do otpuštanja iz bolnice, što god nastupi prije. Kada se primjenjuje u kombinaciji s trombolitikom (neovisno o tome je li specifičan za fibrin ili ne), enoksaparinnatrij treba primijeniti u razdoblju od 15 minuta prije do 30 minuta nakon početka fibrinolitičke terapije.
 - Za doziranje u bolesnika u dobi od ≤ 75 godina, vidjeti odlomak „Starije osobe”.
 - U bolesnika koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji, ako je posljednja doza enoksaparinnatrija primijenjena manje od 8 sati prije napuhavanja balona, nije potrebna dodatna doza. Ako je posljednja supkutana injekcija primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona, treba primijeniti intravensku bolusnu dozu enoksaparinnatrija od 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost enoksaparinnatrija u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Kod svih indikacija osim STEMI-ja nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika, osim ako im je narušena bubrežna funkcija (vidjeti odlomak „Oštećenje funkcije bubrega” u nastavku i dio 4.4). Za liječenje akutnog STEMI-ja u starijih bolesnika u dobi od ≤ 75 godina ne smije se primijeniti početna intravenska bolusna doza. Primjenu treba započeti supkutanim dozom od 75 IU/kg (0,75 mg/kg) svakih 12 sati (najviše 7500 IU [75 mg] samo za svaku od prve dvije supkutane doze, nakon kojih se liječenje nastavlja supkutanim dozama od 75 IU/kg [0,75 mg/kg]). Za doziranje u starijih bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije vidjeti odlomak „Oštećenje funkcije bubrega” u nastavku i dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2) i stoga je u tih bolesnika potreban oprez (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Teško oštećenje funkcije bubrega

Enoksaparinatrij se ne preporučuje za bolesnike u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (klirens kreatinina < 15 ml/min) zbog nedovoljno podataka o primjeni u toj populaciji kod svih indikacija osim sprječavanja nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize.

Tablica za doziranje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina: 15-30 ml/min)

Indikacija	Režim doziranja
Profilaksa venske tromboembolijske bolesti	2000 IU (20 mg) supkutano jedanput na dan
Liječenje DVT-a i PE-a	100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano jedanput na dan
Produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću	100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine s.c. jedanput na dan
Liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja	100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano jedanput na dan
Liječenje akutnog STEMI-ja (bolesnici mlađi od 75 godina)	1 x 3000 IU (30 mg) intravenskim bolusom plus 100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano, a zatim 100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano svaka 24 sata
Liječenje akutnog STEMI-ja (bolesnici stariji od 75 godina)	Bez početne intravenske bolusne doze, 100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano, a zatim 100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano svaka 24 sata

Preporučene prilagodbe doze ne odnose se na primjenu kod hemodijalize.

Umjereno i blago oštećenje funkcije bubrega

Iako se ne preporučuje prilagođavanje doze u bolesnika s umjerenim (klirens kreatinina: 30-50 ml/min) i blagim (klirens kreatinina: 50-80 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje.

Način primjene

Lijek Inhixa nije indiciran za intramuskularnu primjenu i ne smije se primijenjivati tim putem.

Za profilaksu venske tromboembolijske bolesti nakon kirurškog zahvata, liječenje DVT-a i PE-a, produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću, te liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja, enoksaparinatrij treba primjenjivati supkutanom injekcijom.

- Kod akutnog STEMI-ja, liječenje treba započeti jednokratnom intravenskom bolusnom injekcijom, nakon koje se odmah primjenjuje supkutana injekcija.
- Za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize, enoksaparinatrij se primjenjuje kroz arterijsku liniju sustava za dijalizu.

Napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu odmah je spremna za korištenje.

Kada se koriste ampule ili višedozne bočice, preporučuje se uporaba tuberkulinske štrcaljke ili njezina ekvivalenta, kako bi se osiguralo izvlačenje odgovarajućeg volumena lijeka.

Tehnika supkutanog injiciranja:

Poželjno je primijeniti injekciju dok je bolesnik u ležećem položaju. Enoksaparinatrij se primjenjuje dubokom supkutanom injekcijom.

Kod uporabe napunjenih štrcaljki mjehurić zraka se ne smije uklanjati iz štrcaljke prije primjene injekcije kako ne bi došlo do gubitka lijeka. Kada se količina lijeka koja će se injicirati treba prilagoditi prema tjelesnoj težini bolesnika, potrebno je upotrijebiti graduiranu napunjenu štrcaljku i prilagoditi volumen izbacivanjem viška prije injekcije. U nekim slučajevima zbog oznaka na štrcaljki

neće biti moguće prilagoditi volumen na točnu dozu, pa ga u tom slučaju treba zaokružiti na sljedeću najbližu oznaku.

Lijek treba primjenjivati u anterolateralnu ili posterolateralnu stijenkiju abdomena, naizmjenice na lijevu i desnu stranu.

Iglu treba uvesti cijelom dužinom vertikalno u kožni nabor, koji treba nježno držati palcem i kažiprstom. Kožni nabor se ne smije otpustiti sve do završetka injekcije. Mjesto injiciranja ne smije se trljati nakon primjene.

Napomena za napunjene štrcaljke opremljene automatskim sigurnosnim sustavom: Sigurnosni sustav aktivira se na kraju injekcije (vidjeti upute u dijelu 6.6).

U slučaju samoinjiciranja, bolesnika treba uputiti da slijedi upute navedene u uputi o lijeku, koja se nalazi u pakiranju ovog lijeka.

Intravenska (bolusna) injekcija (samo za akutni STEMI):

Kod akutnog STEMI-ja, liječenje treba započeti jednokratnom intravenskom bolusnom injekcijom, nakon koje se odmah primjenjuje supkutana injekcija.

Za intravensku se injekciju može upotrijebiti višedozna bočica ili napunjena štrcaljka.

Enoksaparinatrij treba primijeniti kroz intravensku liniju. Ne smije se miješati ni primjenjivati istodobno s drugim lijekovima. Da bi se izbjeglo potencijalno miješanje enoksaparinatrija s drugim lijekovima, odabrani intravenski pristup treba isprati dostatnom količinom otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) ili 5 %-tne vodene otopine glukoze za injekciju prije i nakon intravenske bolusne primjene enoksaparinatrija kako bi se uklonili tragovi lijekova s otvora intravenske linije (porta). Enoksaparinatrij se može sigurno primjenjivati zajedno s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju.

Početna bolusna doza od 3000 IU (30 mg)

Za početnu bolusnu dozu od 3000 IU (30 mg), uzmite enoksaparinatrij u građiranoj napunjenoj štrcaljki i izbacite višak volumena tako da u njoj ostane samo 3000 IU (30 mg) lijeka. Dozu od 3000 IU (30 mg) tada možete injicirati izravno u intravensku liniju.

Dodatna bolusna doza za PCI kada je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona

U bolesnika koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji potrebno je primijeniti dodatnu intravensku bolusnu dozu od 30 IU/kg (0,3 mg/kg) ako je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona.

Da bi se osigurala točnost malog volumena koji treba injicirati, preporučuje se razrijediti lijek do 300 IU/ml (3 mg/ml).

Da bi se dobila otopina od 300 IU/ml (3 mg/ml) kada se koristi napunjena štrcaljka sa 6000 IU (60 mg) enoksaparinatrija, preporučuje se upotrijebiti infuzijsku vrećicu volumena 50 ml (npr. s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju) na sljedeći način:

Potrebno je štrcaljkom izvući 30 ml iz infuzijske vrećice i baciti tekućinu. Zatim injicirati sav sadržaj napunjene štrcaljke sa 6000 IU (60 mg) enoksaparinatrija u 20 ml otopine koja je preostala u vrećici. Potom nježno promiješati sadržaj vrećice i štrcaljkom izvući potreban volumen razrijeđene otopine za primjenu u intravensku liniju.

Nakon završetka razrjeđivanja, volumen koji treba injicirati može se izračunati korištenjem sljedeće jednadžbe [volumen razrijeđene otopine (ml) = bolesnikova tjelesna težina (kg) x 0,1] ili tablice u nastavku. Razrjeđivanje se preporučuje provesti neposredno prije primjene.

Volumen koji treba injicirati kroz intravensku liniju nakon završetka razrjeđivanja do koncentracije od 300 IU (3 mg)/ml

Tjelesna težina	Potrebna doza 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		Volumen koji treba injicirati nakon razrjeđivanja do konačne koncentracije od 300 IU (3 mg)/ml
[kg]	IU	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injekcija u arterijsku liniju:

Primjenjuje se kroz arterijsku liniju sustava za dijalizu radi sprječavanja nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize.

Prelazak s enoksaparinnatrija na oralne antikoagulanse i obratno

Prelazak s enoksaparinnatrija na antagoniste vitamina K i obratno

Kliničko praćenje i laboratorijske pretrage (protrombinsko vrijeme izraženo kao internacionalni normalizirani omjer [engl. *international normalized ratio*, INR] moraju se intenzivirati radi praćenja učinka antagonista vitamina K.

Budući da je potrebno određeno vrijeme da antagonist vitamina K postigne svoj maksimalan učinak, liječenje enoksaparinnatrijem treba nastaviti u stalnoj dozi onoliko dugo koliko je potrebno da se INR održi unutar željenog terapijskog raspona za određenu indikaciju u dva uzastopna testa.

U bolesnika koji trenutno primaju antagonist vitamina K, njegovu primjenu treba prekinuti, a prvu dozu enoksaparinnatrija primijeniti kada INR padne ispod ciljnog terapijskog raspona.

Prelazak s enoksaparinnatrija na direktne oralne antikoagulanse (DOAK) i obratno

U bolesnika koji trenutno primaju enoksaparinnatrij, njegovu primjenu treba prekinuti, a primjenu DOAK-a započeti 0 do 2 sata prije nego što je trebala biti primijenjena sljedeća doza enoksaparinnatrija, u skladu s informacijama iz sažetka opisa svojstava lijeka za DOAK.

U bolesnika koji trenutno primaju DOAK, prvu dozu enoksaparinnatrija treba primijeniti u vrijeme kada je bolesnik trebao uzeti sljedeću dozu DOAK-a.

Primjena kod spinalne/epiduralne anestezije ili lumbalne punkcije

Ako liječnik odluči primijeniti antikoagulaciju kod epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili lumbalne punkcije, preporučuje se pažljivo neurološko praćenje zbog rizika od neuraksijalnih hematoma (vidjeti dio 4.4).

Pri dozama koje se koriste za profilaksu

Između posljednje injekcije enoksaparinnatrija u profilaktičkim dozama i uvođenja igle ili katetera mora proći razdoblje od najmanje 12 sati bez ikakvih uboda.

Kada se koriste kontinuirane tehnike, prije uklanjanja katetera također mora proći najmanje 12 sati. U bolesnika s klirensom kreatinina od 15 do 30 ml/min, razmotrite udvostručenje vremena do uboda/uvođenja ili uklanjanja katetera na najmanje 24 sata.

Uvođenje enoksaparinnatrija u dozi od 2000 IU (20 mg) 2 sata prije operacije nije kompatibilno s neuraksijalnom anestezijom.

Pri dozama koje se koriste za liječenje

Između posljednje injekcije enoksaparinnatrija u terapijskim dozama i uvođenja igle ili katetera mora proći razdoblje od najmanje 24 sata bez ikakvih uboda (vidjeti i dio 4.3).

Kada se koriste kontinuirane tehnike, prije uklanjanja katetera također moraju proći najmanje 24 sata. U bolesnika s klirensom kreatinina od 15 do 30 ml/min, razmotrite udvostručenje vremena do uboda/uvođenja ili uklanjanja katetera na najmanje 48 sati.

Bolesnici koji primaju dvije doze na dan (tj. 75 IU/kg [0,75 mg/kg] dvaput na dan ili 100 IU/kg [1 mg/kg] dvaput na dan) trebaju preskočiti drugu dozu enoksaparinnatrija kako bi se omogućio dovoljan vremenski razmak prije uvođenja ili uklanjanja katetera.

Razine aktivnosti anti-Xa i dalje su mjerljive u tim vremenskim točkama, pa navedeni vremenski razmaci nisu jamstvo da će se izbjeći neuraksijalni hematomi.

Isto tako, razmislite o tome da ne primijenite enoksaparinnatrij najmanje 4 sata nakon spinalne/epiduralne punkcije ili uklanjanja katetera. Vremenski razmak mora se temeljiti na ocjeni koristi i rizika, uzimajući u obzir i rizik od tromboze i rizik od krvarenja u kontekstu postupka i bolesnikovih faktora rizika.

4.3 Kontraindikacije

Enoksaparinnatrij je kontraindiciran u bolesnika sa:

- preosjetljivošću na enoksaparinnatrij, heparin ili njegove derivate, uključujući druge heparine niske molekulske mase ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- anamnezom imunološki posredovane heparinom izazvane trombocitopenije (HIT) u prethodnih 100 dana ili prisutnošću cirkulirajućih protutijela (vidjeti i dio 4.4)
- aktivnim klinički značajnim krvarenjem i stanjima kod kojih postoji visok rizik od krvarenja, uključujući nedavno pretrpljen hemoragijski moždani udar, gastrointestinalni ulkus, prisutnost zloćudne novotvorine kod koje postoji visok rizik od krvarenja, nedavno proveden kirurški zahvat na mozgu, kralježnici ili očima, poznate ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, krvožilne aneurizme ili značajne intraspinalne ili intracerebralne krvožilne abnormalnosti
- spinalnom ili epiduralnom anestezijom ili lokoregionalnom anestezijom kada je enoksaparinnatrij primijenjen za liječenje unutar prethodna 24 sata (vidjeti dio 4.4)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Heparini niske molekulske mase su biološki lijekovi. Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Općenito

Enoksaparinnatrij i drugi heparini niske molekulske mase ne mogu se međusobno zamjenjivati (jedinicu za jedinicu). Ti se lijekovi razlikuju prema načinu proizvodnje, molekulskoj masi, specifičnoj anti-Xa i anti-IIa aktivnosti, jedinicama, dozama te kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti. To dovodi do razlika u farmakokinetici i povezanim biološkim aktivnostima (npr. antitrombinskoj aktivnosti i trombocitnim interakcijama). Stoga se pažljivo moraju razmotriti i slijediti upute za primjenu specifične za svaki pojedini lijek.

Heparinom izazvana trombocitopenija (HIT) u anamnezi (> 100 dana)

Primjena enoksaparinnatrija kontraindicirana je u bolesnika koji u anamnezi imaju imunološki posredovan HIT unutar prethodnih 100 dana ili prisutnost cirkulirajućih protutijela (vidjeti dio 4.3). Cirkulirajuća protutijela mogu biti prisutna tijekom nekoliko godina.

Enoksaparinnatrij se mora primjenjivati uz osobit oprez u bolesnika koji u anamnezi (> 100 dana) imaju heparinom izazvanu trombocitopeniju bez cirkulirajućih protutijela. Odluka o primjeni enoksaparinnatrija u takvom slučaju smije se donijeti tek nakon pažljive ocjene koristi i rizika te razmatranja drugih mogućih neheparinskih terapija (npr. danaparoidnatrija ili lepirudina).

Praćenje broja trombocita

U bolesnika s brojem trombocita ispod 80 G/L koji boluju od maligne bolesti, antikoagulacijska terapija može se razmotriti od slučaja do slučaja i preporučuje se pažljivo praćenje.

Rizik od HIT-a posredovanog protutijelima postoji i kod heparina niske molekulske mase. Ako dođe do trombocitopenije, ona obično nastupa između 5. i 21. dana nakon početka liječenja enoksaparinnatrijem.

Rizik od HIT-a veći je u poslijeoperacijskih bolesnika, i to prvenstveno nakon kirurških zahvata na srcu, te u onkoloških bolesnika.

Stoga se preporučuje odrediti broj trombocita prije početka liječenja enoksaparinnatrijem i redovito ga kontrolirati tijekom liječenja.

Ako postoje klinički simptomi koji ukazuju na HIT (bilo koja nova epizoda arterijske i/ili venske tromboembolije, bolna kožna lezija na mjestu injiciranja te alergijska ili anafilaktoidna reakcija tijekom liječenja), treba odrediti broj trombocita. Bolesnici moraju biti svjesni da se ti simptomi mogu pojaviti i da u tom slučaju o njima moraju obavijestiti svog liječnika obiteljske medicine.

U praksi, ako se primijeti i potvrdi značajan pad broja trombocita (30 – 50% prvotne vrijednosti), liječenje enoksaparinnatrijem mora se odmah prekinuti, a bolesnika prebaciti na neku drugu, neheparinsku antikoagulacijsku terapiju.

Krvarenje

Kao i kod drugih antikoagulanasa, krvarenje se može javiti na bilo kojem mjestu. Ako dođe do krvarenja, treba utvrditi izvor krvarenja i uvesti odgovarajuće liječenje.

Kao i svaki drugi antikoagulans, enoksaparinnatrij mora se primjenjivati uz oprez kod stanja kod kojih postoji povećan rizik od krvarenja, kao što su:

- poremećaj hemostaze
- peptički ulkus u anamnezi
- nedavno pretrpljen ishemijski moždani udar
- teška arterijska hipertenzija
- nedavna dijabetička retinopatija
- neurološki ili oftalmološki kirurški zahvat
- istodobna primjena lijekova koji utječu na hemostazu (vidjeti dio 4.5)

Laboratorijske pretrage

U dozama u kojima se koristi za profilaksu venske tromboembolije, enoksaparinnatrij ne utječe značajno na vrijeme krvarenja ni opće parametre zgrušavanja krvi, a ne utječe ni na agregaciju trombocita ni na vezivanje fibrinogena za trombocite.

Kad se primjenjuje u većim dozama, može doći do produljenja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) i aktiviranog vremena zgrušavanja (engl. *activated clotting time*, ACT). Budući da produljenje aPTV-a i ACT-a nisu u linearnoj korelaciji s povećanjem antitrombotske

aktivnosti enoksaparinnatrija, nisu prikladna ni pouzdana mjerila za praćenje aktivnosti enoksaparinnatrija.

Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija

Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija ne smiju se izvoditi unutar 24 sata od primjene enoksaparinnatrija u terapijskim dozama (vidjeti i dio 4.3).

Kod primjene enoksaparinnatrija tijekom spinalne/epiduralne anestezije ili spinalne punkcije prijavljeni su slučajevi neuraksijalnih hematoma, koji su doveli do dugoročne ili trajne paralize. Ti su događaji rijetki kada se enoksaparinnatrij primjenjuje u dozama od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan ili nižima. Rizik od tih događaja veći je kod uporabe poslijeoperacijskih trajnih epiduralnih katetera, istodobne primjene dodatnih lijekova koji utječu na hemostazu, poput nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), traumatske ili ponovljene epiduralne ili spinalne punkcije, kao i u bolesnika koji u anamnezi imaju kirurški zahvat na kralježnici ili deformaciju kralježnice.

Da bi se smanjio mogući rizik od krvarenja povezanog s primjenom enoksaparinnatrija tijekom epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili spinalne punkcije, treba uzeti u obzir farmakokinetički profil enoksaparinnatrija (vidjeti dio 5.2). Postavljanje i uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalnu punkciju najbolje je provesti kada je antikoagulacijski učinak enoksaparinnatrija nizak; međutim, točno vrijeme do postizanja dovoljno niskog antikoagulacijskog učinka u svakog pojedinog bolesnika nije poznato. Potrebno je dodatno razmotriti primjenu u bolesnika kojima je klirens kreatinina 15-30 ml/min jer je kod njih eliminacija enoksaparina dugotrajnija (vidjeti dio 4.2).

Ako liječnik odluči primijeniti antikoagulans u kontekstu epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili lumbalne punkcije, moraju se provoditi česte kontrole kako bi se uočili bilo kakvi znakovi i simptomi neuroloških oštećenja, kao što su bol u središnjem dijelu leđa, senzorni i motorički deficiti (utrnulost ili slabost u donjim ekstremitetima) te disfunkcija crijeva i/ili mokraćnog mjehura. Bolesnike treba uputiti da odmah prijave pojavu bilo kojeg od prethodno navedenih znakova ili simptoma. Ako se posumnja na znakove ili simptome spinalnog hematoma, potrebni su hitna dijagnoza i liječenje, što uključuje i razmatranje dekompresije leđne moždine, iako takvo liječenje možda neće spriječiti ni poništiti neurološke posljedice.

Nekroza kože / kožni vaskulitis

Kod primjene heparina niske molekulske mase prijavljeni su nekroza kože i kožni vaskulitis, koji zahtijevaju trenutačan prekid liječenja.

Postupci perkutane koronarne intervencije

Kako bi se minimizirao rizik od krvarenja nakon krvožilnog pristupa tijekom liječenja nestabilne angine, NSTEMI-ja i akutnog STEMI-ja, treba se točno pridržavati preporučenih intervala između injekcijskih doza enoksaparinnatrija. Važno je postići hemostazu na mjestu uboda nakon PCI-ja. Ako se koristi pomagalo za okluziju, uvodnica se može odmah ukloniti. Ako se provodi ručna kompresija, uvodnicu treba ukloniti 6 sati nakon posljednje intravenske/supkutane injekcije enoksaparinnatrija. Ako treba nastaviti liječenje enoksaparinnatrijem, sljedeća doza prema rasporedu smije se primijeniti tek 6 do 8 sati nakon uklanjanja uvodnice. Mjesto na kojem je proveden zahvat treba promatrati zbog moguće pojave znakova krvarenja ili nastanka hematoma.

Akutni infektivni endokarditis

Primjena heparina obično se ne preporučuje u bolesnika s akutnim infektivnim endokarditisom, zbog rizika od cerebralnog krvarenja. Ako se takva primjena smatra apsolutno neophodnom, odluka se mora donijeti tek nakon pažljive ocjene koristi i rizika kod svakog pojedinog bolesnika.

Mehanički umjetni srčani zalisci

Primjena enoksaparinnatrija za tromboprofilaksu u bolesnika s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima nije adekvatno ispitana. U bolesnika s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima koji su primali enoksaparinnatrij za tromboprofilaksu prijavljeni su izolirani slučajevi tromboze umjetnog srčanog zaliska. Ometajući faktori, uključujući podležeću bolest i nedovoljno kliničkih podataka, ograničavaju ocjenu tih slučajeva. Neki od tih slučajeva zabilježeni su u trudnica u kojih je tromboza uzrokovala smrt majke i ploda.

Trudnice s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima

Primjena enoksaparinnatrija za tromboprofilaksu u trudnica s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima nije adekvatno ispitana. U kliničkom ispitivanju provedenom u trudnica s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima koje su primale enoksaparinnatrij (100 IU/kg [1 mg/kg] dvaput na dan) za smanjenje rizika od tromboembolije, u 2 od 8 žena nastali su krvni ugrušci koji su uzrokovali opstrukciju zaliska i tako doveli do smrti majke i ploda. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su izolirani slučajevi tromboze zaliska u trudnica s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima koje su primale enoksaparinnatrij za tromboprofilaksu. Trudnice s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima mogu imati povećan rizik od tromboembolije.

Starije osobe

U starijih osoba nije primijećena povećana sklonost krvarenju kod primjene doza iz profilaktičkog raspona. Stariji bolesnici (osobito oni u dobi od 80 ili više godina) mogu imati povećan rizik od komplikacija krvarenja kod primjene terapijskog raspona doza. U bolesnika starijih od 75 godina koji se liječe zbog STEMI-ja preporučuje se pažljivo kliničko praćenje, a može se razmotriti i smanjenje doze (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije povećana je izloženost enoksaparinnatriju, što povećava rizik od krvarenja. U tih se bolesnika preporučuje pažljivo kliničko praćenje, a može se razmotriti i biološko praćenje određivanjem anti-Xa aktivnosti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Enoksaparinnatrij se ne preporučuje za bolesnike u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (klirens kreatinina < 15 ml/min) zbog nedovoljno podataka o primjeni u toj populaciji u svim indikacijama osim sprječavanja nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize.

Zbog značajno povećane izloženosti enoksaparinnatriju u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina: 15-30 ml/min), preporučuje se prilagoditi doze u terapijskom i profilaktičkom rasponu (vidjeti dio 4.2).

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s umjerenim (klirens kreatinina: 30 – 50 ml/min) i blagim (klirens kreatinina: 50-80 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje funkcije jetre

Enoksaparinnatrij treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije zbog povećane mogućnosti krvarenja. Prilagodba doze na temelju praćenja razina aktivnosti anti-Xa nije pouzdana u bolesnika s cirozom jetre pa se ne preporučuje (vidjeti dio 5.2).

Niska tjelesna težina

U žena i muškaraca niske tjelesne težine (< 45 kg odnosno < 57 kg) primijećeno je povećanje izloženosti enoksaparinnatriju u profilaktičkim dozama (neprilagođenima tjelesnoj težini), koje može povećati rizik od krvarenja. Stoga se u tih bolesnika preporučuje pažljivo kliničko praćenje (vidjeti dio 5.2).

Pretili bolesnici

Pretili bolesnici imaju veći rizik od tromboembolije. Sigurnost i djelotvornost profilaktičkih doza kod pretilih bolesnika (ITM > 30 kg/m²) nisu u potpunosti ustanovljene i ne postoji konsenzus o prilagodbi doze. Te bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma tromboembolije.

Hiperkalijemija

Heparin može suprimirati lučenje aldosterona iz nadbubrežne žlijezde i tako dovesti do hiperkalijemije (vidjeti dio 4.8), osobito u bolesnika sa šećernom bolešću, kroničnim zatajenjem bubrega i otprije postojećom metaboličkom acidozom te bolesnika koji uzimaju lijekove za koje se zna da povišuju razinu kalija (vidjeti dio 4.5). Treba redovito kontrolirati razinu kalija u plazmi, osobito u rizičnih bolesnika.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza

Prijavljena je akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) nepoznate učestalosti povezana s liječenjem enoksaparinom. U vrijeme propisivanja lijeka potrebno je obavijestiti bolesnike o znakovima i simptomima te ih pomno pratiti zbog kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu enoksaparina i razmotriti zamjensko liječenje (sukladno potrebi).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuje se istodobna primjena

Lijekovi koji utječu na hemostazu (vidjeti dio 4.4)

Preporučuje se da se primjena nekih lijekova koji utječu na hemostazu prekine prije uvođenja enoksaparinnatrija, osim u slučajevima u kojima je njihova primjena strogo indicirana. Ako je ova kombinacija indicirana, enoksaparinnatrij treba primjenjivati uz pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje kada je to prikladno. Među te se lijekove ubrajaju:

- sistemski salicilati, acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim dozama te NSAIL-ovi, uključujući ketorolak
- ostali trombolitici (npr. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) i antikoagulansi (vidjeti dio 4.2)

Istodobna primjena uz oprez

Sljedeći se lijekovi mogu primjenjivati zajedno s enoksaparinnatrijem uz oprez:

Ostali lijekovi koji utječu na hemostazu, kao što su:

- inhibitori agregacije trombocita, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u antiagregacijskoj dozi (kardioprotekcija), klopidoarel, tiklopidin i antagoniste glikoproteina IIb/IIIa indicirane kod akutnog koronarnog sindroma zbog rizika od krvarenja
- dekstran 40
- sistemski glukokortikoidi

Lijekovi koji povišuju razinu kalija

Lijekovi koji povišuju razinu kalija u serumu mogu se primjenjivati istodobno s enoksaparinnatrijem uz pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dokaza da enoksaparin prolazi kroz placentarnu barijeru u ljudi tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće. Nema dostupnih podataka za prvo tromjesečje.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala dokaze fetotoksičnosti ni teratogenosti (vidjeti dio 5.3).

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da enoksaparin minimalno prolazi kroz placentu.

Enoksaparinnatrij se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako liječnik utvrdi da postoji jasna potreba.

Trudnice koje primaju enoksaparinnatrij treba pažljivo pratiti kako bi se uočili mogući znakovi krvarenja ili prekomjerne antikoagulacije te ih treba upozoriti na rizik od krvarenja. Sveukupno, podaci pokazuju da nema dokaza povećanog rizika od krvarenja, trombocitopenije i osteoporoze u odnosu na rizik u žena koje nisu trudne, osim rizika opaženog u trudnica s umjetnim srčanim zaliscima (vidjeti dio 4.4).

Ako se planira epiduralna anestezija, preporučuje se prije toga prekinuti primjenu enoksaparinnatrija (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se enoksaparin u neizmijenjenom obliku u majčino mlijeko u ljudi. Enoksaparin ili njegovi metaboliti u vrlo su maloj mjeri prelazili u mlijeko ženki štakora u laktaciji. Oralna apsorpcija enoksaparinatrija nije izgledna. Inhixa se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o utjecaju enoksaparinatrija na plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala ni na kakav učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Enoksaparinatrij ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Enoksaparinatrij se ocjenjivao u više od 15 000 bolesnika koji su primali enoksaparinatrij u kliničkim ispitivanjima. To je uključivalo 1776 slučajeva profilakse DVT-a nakon ortopedskog ili abdominalnog kirurškog zahvata u bolesnika s rizikom od tromboembolijskih komplikacija, 1169 slučajeva profilakse DVT-a u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću i izuzetno ograničenom pokretljivošću, 559 slučajeva liječenja DVT-a praćenog PE-om ili bez njega, 1578 slučajeva liječenja nestabilne angine i infarkta miokarda bez Q-zupca te 10 176 slučajeva liječenja akutnog STEMI-ja.

Režim liječenja enoksaparinatrijem koji se primjenjivao u tim kliničkim ispitivanjima razlikovao se ovisno o indikacijama. Doza enoksaparinatrija iznosila je 4000 IU (40 mg) supkutano jedanput na dan za profilaksu DVT-a nakon kirurškog zahvata ili u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću i izuzetno ograničenom pokretljivošću. Kod liječenja DVT-a praćenog PE-om ili bez njega, bolesnici su primali enoksaparinatrij u supkutanoj dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati ili u supkutanoj dozi od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan. U kliničkim ispitivanjima primjene za liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez Q-zupca, doza je iznosila 100 IU/kg (1 mg/kg) supkutano svakih 12 sati, dok je u kliničkom ispitivanju primjene za liječenje akutnog STEMI-ja režim liječenja enoksaparinatrijem uključivao primjenu intravenske bolusne doze od 3000 IU (30 mg), nakon koje se primjenjivala supkutana doza od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati.

U kliničkim su ispitivanjima najčešće prijavljene nuspojave bile krvarenja, trombocitopenija i trombocitoza (vidjeti dio 4.4 i odlomak „Opis odabranih nuspojava” u nastavku).

Sigurnosni profil enoksaparina za produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika koji boluju od aktivne maligne bolesti sličan je sigurnosnom profilu enoksaparina za liječenje DVT-a i PE-a.

Prijavljena je akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) povezana s liječenjem enoksaparinom (vidjeti dio 4.4.).

Tablični prikaz nuspojava

Ostale nuspojave primijećene u kliničkim ispitivanjima i prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (* označava nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet) navedene su u nastavku.

Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\leq 1/10$), često ($\leq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\leq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\leq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sustava nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

- Često: krvarenje, hemoragijska anemija*, trombocitopenija, trombocitoza
- Rijetko: eozinofilija*

- Rijetko: slučajevi imunoalergijske trombocitopenije s trombozom; u nekima od tih slučajeva tromboza je dovela do komplikacija infarkta organa ili ishemije ekstremiteta (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji imunološkog sustava

- Često: alergijska reakcija
- Rijetko: anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, uključujući šok*

Poremećaji živčanog sustava

- Često: glavobolja*

Krvožilni poremećaji

- Rijetko: hematom kralježnice* (ili neuraksijalni hematom). Te su nuspojave dovele do različitih stupnjeva neuroloških oštećenja, uključujući dugotrajnu ili trajnu paralizu (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji jetre i žuči

- Vrlo često: povišene vrijednosti jetrenih enzima (uglavnom transaminaze > 3 puta iznad gornje granice normale)
- Manje često: hepatocelularno oštećenje jetre*
- Rijetko: kolestatsko oštećenje jetre*

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- Često: urtikarija, svrbež, eritem
- Manje često: bulozni dermatitis
- Rijetko: alopecija*
- Rijetko: kožni vaskulitis*, nekroza kože* koja se obično razvija na mjestu injiciranja (tim fenomenima obično prethode purpura ili eritemski plakovi, infiltrirani i bolni).
- Noduli na mjestu injiciranja* (upalni noduli, koji nisu cistične tvorevine koje sadrže enoksaparin). Oni se povlače nakon nekoliko dana i ne bi trebali dovesti do prekida liječenja.
- Nepoznato: akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

- Rijetko: osteoporoza* nakon dugotrajne terapije (dulje od 3 mjeseca)

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

- Često: hematom na mjestu injiciranja, bol na mjestu injiciranja, ostale reakcije na mjestu injiciranja (kao što su edem, krvarenje, preosjetljivost, upala, masa, bol ili reakcija)
- Manje često: lokalna nadraženost; nekroza kože na mjestu injiciranja

Pretrage

- Rijetko: hiperkalijemija* (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.)

Opis odabranih nuspojava

Krvarenja

Uključivala su velika krvarenja, prijavljena u najviše 4,2% bolesnika (kirurških bolesnika). Neki od tih slučajeva imali su smrtni ishod. U kirurških su se bolesnika komplikacije krvarenja smatrale velikima: (1) ako je krvarenje uzrokovalo značajan klinički događaj ili (2) ako je krvarenje bilo praćeno padom vrijednosti hemoglobina za ≤ 2 g/dl ili transfuzijom 2 ili više jedinica krvnih pripravaka.

Retroperitonejska i intrakranijalna krvarenja uvijek su se smatrala velikima.

Kao i kod drugih antikoagulanasa, krvarenje može nastupiti ako su prisutni s njime povezani faktori rizika poput: organskih lezija sklonih krvarenju, invazivnih postupaka ili istodobne primjene lijekova koji utječu na hemostazu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Organski sustav	Profilaksa u kirurških bolesnika	Profilaksa u medikamentozno liječenih bolesnika	Liječenje u bolesnika s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	Produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću	Liječenje u bolesnika s nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez Q-zupca	Liječenje u bolesnika s akutnim STEMI-jem
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	<i>Vrlo često:</i> krvarenje ^a <i>Rijetko:</i> retro-peritonejsko krvarenje	<i>Često:</i> krvarenje ^a	<i>Vrlo često:</i> krvarenje ^a <i>Manje često:</i> intrakranijalno krvarenje, retroperitonejsko krvarenje	<i>Često</i> ^β : krvarenje	<i>Često:</i> krvarenje ^a <i>Rijetko:</i> retroperitonejsko krvarenje	<i>Često:</i> krvarenje ^a <i>Manje često:</i> intrakranijalno krvarenje, retroperitonejsko krvarenje

^a: kao što su: hematoma, ekhimoza (osim na mjestu injiciranja), hematoma oko rane, hematurija, epistaksa i gastrointestinalno krvarenje

^β: učestalost se temelji na retrospektivnom ispitivanju na temelju registra koje uključuje 3526 bolesnika (vidjeti dio 5.1)

Trombocitopenija i tromboza (vidjeti dio 4.4 Praćenje broja trombocita)

Organski sustav	Profilaksa u kirurških bolesnika	Profilaksa u medikamentozno liječenih bolesnika	Liječenje u bolesnika s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	Produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću	Liječenje u bolesnika s nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez Q-zupca	Liječenje u bolesnika s akutnim STEMI-jem
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	<i>Vrlo često:</i> trombocitopenija ^β <i>Često:</i> trombocitopenija	<i>Manje često:</i> trombocitopenija	<i>Vrlo često:</i> trombocitopenija ^β <i>Često:</i> trombocitopenija	<i>Nepoznato:</i> trombocitopenija	<i>Manje često:</i> trombocitopenija	<i>Često:</i> trombocitopenija ^β , trombocitopenija <i>Vrlo rijetko:</i> imunoalergijska trombocitopenija

^β: Povišena razina trombocita > 400 G/l

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost enoksaparinatrija u djece nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Slučajno predoziranje enoksaparinnatrijem nakon intravenske, ekstrakorporalne ili supkutane primjene može dovesti do komplikacija u vidu krvarenja. Nije izgledno da će se enoksaparinnatrij apsorbirati nakon peroralne primjene, čak ni ako se primijene visoke doze.

Liječenje

Antikoagulacijski učinci mogu se u velikoj mjeri neutralizirati sporom intravenskom injekcijom protamina. Doza protamina ovisi o injiciranoj dozi enoksaparinnatrija; ako je enoksaparinnatrij primijenjen unutar prethodnih 8 sati, 1 mg protamina neutralizira antikoagulacijski učinak 100 IU (1 mg) enoksaparinnatrija. Ako se enoksaparinnatrij injicirao više od 8 sati prije primjene protamina ili ako se utvrdi da treba primijeniti još jednu dozu protamina, može se primijeniti infuzija 0,5 mg protamina po 100 IU (1 mg) enoksaparinnatrija. Ako je od injekcije enoksaparinnatrija prošlo 12 sati, primjena protamina možda ni neće biti potrebna. Međutim, čak i kada se primijene visoke doze protamina, anti-Xa aktivnost enoksaparinnatrija nikada se u potpunosti ne neutralizira (maksimalno 60%) (vidjeti informacije o lijeku za soli protamina).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici, heparinska skupina. ATK oznaka: B01A B05

Inhixa je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodinamički učinci

Enoksaparin je heparin niske molekulske mase, srednje vrijednosti molekulske mase od približno 4500 daltona, u kojem su antitrombotska i antikoagulacijska aktivnost standardnog heparina razdvojene. Djelatna tvar je natrijeva sol.

U pročišćenom sustavu *in vitro*, enoksaparinnatrij ostvaruje snažnu anti-Xa aktivnost (približno 100 IU/mg) i slabu anti-IIa ili antitrombinsku aktivnost (približno 28 IU/mg), uz omjer od 3,6. U tim antikoagulacijskim aktivnostima posreduje antitrombin III (ATIII), što u ljudi dovodi do antitrombotske aktivnosti.

Osim anti-Xa i anti-IIa aktivnosti, u zdravih dobrovoljaca i bolesnika te u nekliničkim modelima utvrđena su i dodatna antitrombotska i protuupalna svojstva enoksaparina.

Ona uključuju o ATIII ovisnu inhibiciju drugih faktora zgrušavanja, primjerice faktora VIIa, indukciju otpuštanja endogenog inhibitora puta tkivnog faktora (engl. *tissue factor pathway inhibitor*, TFPI), kao i smanjeno otpuštanje von Willebrandova faktora (vWF) iz krvožilnog endotela u krvotok. Poznato je da ti faktori pridonose sveukupnom antitrombotskom učinku enoksaparinnatrija.

Kada se koristi za profilaktičko liječenje, enoksaparinnatrij ne utječe značajno na aPTV. Kada se koristi za kurativno liječenje, enoksaparinnatrij može produljiti aPTV 1,5 – 2,2 puta u odnosu na kontrolno vrijeme pri vršnoj aktivnosti.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti povezane s kirurškim zahvatom

Produljena profilaksa VTE-a nakon ortopedskog kirurškog zahvata

U dvostruko slijepom ispitivanju produljene profilakse u bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu zamjene kuka, 179 bolesnika bez venske tromboembolijske bolesti, koji su prvotno (tijekom hospitalizacije) bili liječeni enoksaparinnatrijem u supkutanoj dozi od 4000 IU (40 mg), randomizirano je da nakon otpusta iz bolnice prima enoksaparinnatrij u dozi od 4000 IU (40 mg) (n = 90) supkutano jedanput na dan ili placebo (n = 89) tijekom 3 tjedna. Incidencija DVT-a tijekom

produljene profilakse bila je značajno niža uz enoksaparinnatrij nego uz placebo, a nije prijavljen nijedan slučaj PE-a. Nije došlo do velikih krvarenja. Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tablici.

	Enoksaparinnatrij 4000 IU (40 mg) jedanput na dan supkutano n (%)	Placebo jedanput na dan supkutano n (%)
Svi liječeni bolesnici koji su primali produljenu profilaksu	90 (100)	89 (100)
Ukupni VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Ukupni DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimalni DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p-vrijednost naspram placeba = 0,008

[#]p-vrijednost naspram placeba = 0,537

U drugom dvostruko slijepom ispitivanju, 262 bolesnika bez VTE-a podvrgnuta kirurškom zahvatu zamjene kuka, koja su prvotno (tijekom hospitalizacije) bila liječena enoksaparinnatrijem u supkutanoj dozi od 4000 IU (40 mg), randomizirana su da nakon otpuštanja iz bolnice primaju enoksaparinnatrij u dozi od 4000 IU (40 mg) (n = 131) supkutano jedanput na dan ili placebo (n = 131) tijekom 3 tjedna. Slično kao i u prvom ispitivanju, incidencija VTE-a tijekom produljene profilakse bila je značajno niža uz enoksaparinnatrij nego uz placebo i za ukupni VTE (21 uz enoksaparinnatrij [16%] naspram 45 uz placebo [34,4%]; p = 0,001) i za proksimalni DVT (8 uz enoksaparinnatrij [6,1%] naspram 28 uz placebo [21,4%]; p > 0,001). Nije utvrđena razlika u velikim krvarenjima između skupine liječene enoksaparinnatrijem i one koja je primala placebo.

Produljena profilaksa DVT-a nakon onkološkog kirurškog zahvata

Dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje uspoređivalo je sigurnost i djelotvornost četverotjednog i jednotjednog režima profilakse enoksaparinnatrijem u 332 bolesnika podvrgnuta elektivnom onkološkom kirurškom zahvatu u abdomenu ili zdjelici. Bolesnici su primali enoksaparinnatrij (4000 IU [40 mg] supkutano) svakodnevno tijekom 6 do 10 dana, nakon čega su bili randomizirani za primanje enoksaparinnatrija ili placeba tijekom još 21 dana. Obostrana venografija provedena je između 25. i 31. dana, ili ranije ako su se pojavili simptomi venske tromboembolije. Bolesnike se pratilo tijekom tri mjeseca. Profilaksa enoksaparinnatrijem tijekom četiri tjedna nakon onkološkog kirurškog zahvata u abdomenu ili zdjelici značajno je snizila incidenciju tromboze potvrđene venografijom u usporedbi s jednotjednom profilaksom enoksaparinnatrijem. Stopa venske tromboembolije na kraju dvostruko slijepo faze iznosila je 12,0% (n = 20) u skupini koja je primala placebo te 4,8% (n = 8) u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem; p = 0,02. Ta je razlika bila prisutna i nakon tri mjeseca (13,8% naspram 5,5% [n = 23 naspram 9], p = 0,01). Nije bilo razlika u stopama krvarenja ili drugih komplikacija tijekom dvostruko slijepog razdoblja i tijekom razdoblja praćenja.

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću za koju se očekuje da će ograničiti pokretljivost

U dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju s paralelnim skupinama, enoksaparinnatrij u dozi od 2000 IU (20 mg) ili 4000 IU (40 mg) supkutano jedanput na dan uspoređivao se s placebom u profilaksi DVT-a u medikamentozno liječenih bolesnika s izuzetno ograničenom pokretljivošću tijekom akutne bolesti (što se definiralo kao duljina hodne pruge < 10 metara tijekom ≥ 3 dana). U tom su ispitivanju sudjelovali bolesnici sa zatajenjem srca (NYHA kategorije III ili IV), akutnim respiratornim zatajenjem ili kompliciranom kroničnom respiratornom insuficijencijom te akutnom infekcijom ili akutnom reumatskom bolešću, povezanim s najmanje jednim faktorom rizika za VTE (dob ≤ 75 godina, rak, prethodni VTE, pretilost, varikozne vene, hormonska terapija te kronično srčano ili respiratorno zatajenje).

U ispitivanje su bila uključena ukupno 1102 bolesnika, a liječeno je njih 1073. Liječenje je trajalo 6 do 14 dana (medijan trajanja: 7 dana). Kada se primjenjivao u dozi od 4000 IU (40 mg) supkutano

jedanput na dan, enoksaparinnatrij je značajno snizio incidenciju VTE-a u odnosu na placebo. Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tablici.

	Enoksaparinnatrij 2000 IU (20 mg) jedanput na dan supkutano n (%)	Enoksaparinnatrij 4000 IU (40 mg) jedanput na dan supkutano n (%)	Placebo n (%)
Svi medikamentozno liječeni bolesnici koji su primali terapiju tijekom akutne bolesti	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Ukupni VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Ukupni DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimalni DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venski tromboembolijski događaji koji su uključivali DVT, PE i smrtnu slučajevu za koje se smatralo da im je uzrok tromboembolija

*p-vrijednost u odnosu na placebo = 0,0002

Približno 3 mjeseca nakon uključivanja u ispitivanje, incidencija VTE-a i dalje je bila značajno niža u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 4000 IU (40 mg) nego u onoj koja je primala placebo. Stopa svih krvarenja i velikih krvarenja iznosila je 8,6% odnosno 1,1% u skupini koja je primala placebo, 11,7% odnosno 0,3% u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 2000 IU (20 mg) te 12,6% odnosno 1,7% u skupini koja je primala enoksaparinnatrij u dozi od 4000 IU (40 mg).

Liječenje DVT-a praćenog PE-om ili bez njega

U multicentričnom ispitivanju s paralelnim skupinama, 900 bolesnika s akutnim DVT-om donjih ekstremiteta, praćenim PE-om ili bez njega, bilo je randomizirano za bolničko liječenje (i) enoksaparinnatrijem u dozi od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) supkutano jedanput na dan, (ii) enoksaparinnatrijem u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) supkutano svakih 12 sati ili (iii) intravenskim bolusom heparina (5000 IU) nakon kojega je uslijedila kontinuirana infuzija (primijenjena radi postizanja aPTV-a od 55 do 85 sekundi). U ispitivanju je randomizirano ukupno 900 bolesnika i svi su bili liječeni. Svi su bolesnici primali i varfarinnatrij (doza se prilagođavala prema protrombinskom vremenu radi postizanja INR-a od 2,0 do 3,0), počevši 72 sata nakon početka liječenja enoksaparinnatrijem ili standardnim heparinom pa tijekom razdoblja od 90 dana. Liječenje enoksaparinnatrijem ili standardnim heparinom primjenjivalo se tijekom najmanje 5 dana i do postizanja ciljnog INR-a uz varfarinnatrij. Oba režima liječenja enoksaparinnatrijem bila su ekvivalentna liječenju standardnim heparinom s obzirom na smanjenje rizika od rekurentne venske tromboembolije (DVT-a i/ili PE-a). Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tablici.

	Enoksaparinatrij 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan supkutano n (%)	Enoksaparinatrij 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan supkutano n (%)	Heparin - intravenska terapija prilagođena prema aPTV-u n (%)
Svi liječeni bolesnici s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Ukupni VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Samo DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimalni DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venski tromboembolijski događaj (DVT i/ili PE)

*Intervali pouzdanosti od 95% za razlike između liječenja za ukupni VTE bili su:

- enoksaparinatrij jedanput na dan naspram heparina (-3,0 do 3,5)
- enoksaparinatrij svakih 12 sati naspram heparina (-4,2 do 1,7)

Stopa velikih krvarenja iznosila je 1,7% u skupini liječenoj enoksaparinatrijem u dozi od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan, 1,3% u skupini liječenoj enoksaparinatrijem u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan te 2,1% u skupini koja je primala heparin.

Produljeno liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću

U kliničkim ispitivanjima s ograničenim brojem bolesnika, prijavljene stope ponovljenih VTE-a u bolesnika liječenih enoksaparinom koji se primjenjuje jedanput ili dva puta dnevno tijekom 3 do 6 mjeseci izgledaju usporedivo s onima liječenih varfarinom.

Učinkovitost u stvarnom okruženju procijenjena je u kohorti od 4451 bolesnika sa simptomatskim VTE-om i aktivnom malignom bolešću iz internacionalnog registra bolesnika koji imaju VTE i druga trombotska stanja (RIETE). Ukupno 3526 bolesnika primalo je enoksaparin supkutano u razdoblju do 6 mjeseci, a 925 bolesnika supkutano je primalo tinzaparin ili dalteparin. Među 3526 bolesnika koji su liječeni enoksaparinom, 891 bolesnik liječen je s 1,5 mg/kg jedanput dnevno kao početno liječenje i produljeno liječenje u razdoblju do 6 mjeseci (samo jedanput dnevno), 1854 bolesnika primali su početni režim doziranja od 1,0 mg/kg dva puta dnevno i produljeno liječenje tijekom do 6 mjeseci (samo dva puta dnevno), a 687 bolesnika primalo je 1,0 mg/kg dva puta dnevno kao početno liječenje nakon čega je slijedilo 1,5 mg/kg jedanput dnevno (prvo dva puta dnevno, a zatim jedanput dnevno) kao produljeno liječenje u razdoblju do 6 mjeseci. Srednje trajanje liječenja do promjene režima doziranja iznosilo je 17 dana, a medijan trajanja liječenja do promjene režima doziranja iznosio je 8 dana. Nije bilo značajne razlike u stopi ponavljanja VTE-a između dviju skupina liječenja (vidjeti tablicu), pri čemu je enoksaparin zadovoljavao unaprijed određeni kriterij neinferiornosti od 1,5 (HR prilagođen relevantnim kovarijatama 0,817; 95% CI: 0,499-1,336). Nije bilo statistički značajne razlike između dviju liječenih skupina s obzirom na relativne rizike od velikog (smrtonosnog ili nesmrtonosnog) krvarenja i smrti zbog bilo kojeg uzroka (vidjeti tablicu).

Tablica. Djelotvornost i sigurnost ishoda u ispitivanju RIETECAT

Ishod	Enoksaparin N=3526	Drugi heparini niske molekulske mase N=925	Prilagođeni omjeri hazarda enoksaparin/drugi heparini niske molekulske mase [95 % interval pouzdanosti]
Ponavljanje VTE-a	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817 [0,499-1,336]

Velika krvarenja	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522 [0,899-2,577]
Manja krvarenja	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881 [0,550-1,410]
Ukupna smrtnost	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974 [0,813-1,165]

U nastavku se nalazi pregled ishoda prema režimu liječenja koji je korišten u ispitivanju RIETECAT među ispitanicima koji su 6 mjeseci sudjelovali u ispitivanju:

Tablica. Ishodi nakon 6 mjeseci u bolesnika koji su završili liječenje od 6 mjeseci, prema različitim režimima doziranja

Ishod N (%) (95% CI)	Enoksaparin svi režimi doziranja	Enoksaparin – svi režimi doziranja					drugi heparini niske molekulske mase – odobreni u EU
		Enoksaparin jedanput dnevno	Enoksaparin dva puta dnevno	Enoksaparin s dva puta dnevno na jedanput dnevno	Enoksaparin s jedanput dnevno na dva puta dnevno	Enoksaparin više od jedne promjene režima	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Ponavljanje VTE-a	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Velika krvarenja (smrtonosna ili nesmrtonosna)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Klinički značajna manja krvarenja	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Smrt zbog bilo kojeg uzroka	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
Smrt povezana sa smrtonosnom plućnom embolijom ili smrtonosnim krvarenjem	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%) -	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 (2,6%) (1,1%-4,1%)
*interval pouzdanosti iznosi 95% za sve podatke							

Liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovao je 3171 bolesnik uključen u ispitivanje u akutnoj fazi nestabilne angine ili infarkta miokarda bez Q-zupca. Bolesnici su bili randomizirani da u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (100 do 325 mg jedanput na dan) primaju enoksaparin natrij u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) supkutano svakih 12 sati ili nefrakcionirani heparin u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u. Bolesnici su se morali liječiti u bolnici tijekom najmanje 2 a najviše 8 dana, do kliničke stabilizacije, postupaka revaskularizacije ili otpusta iz bolnice. Bolesnike se moralo pratiti do 30 dana. U usporedbi s heparinom, enoksaparin natrij je značajno snizio kombiniranu incidenciju angine pectoris, infarkta miokarda i smrti, uz sniženje s 19,8 na 16,6% (smanjenje relativnog rizika: 16,2%) 14. dana. To sniženje kombinirane incidencije bilo je održano nakon 30 dana (s 23,3 na 19,8%; smanjenje relativnog rizika: 15%).

Nije bilo značajnih razlika u velikim krvarenjima, iako je krvarenje na mjestu supkutane injekcije bilo češće.

Liječenje akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovalo je 20 479 bolesnika sa STEMI-jem koji su bili kandidati za primanje fibrinolitičke terapije. Bolesnici su bili randomizirani za primanje enoksaparinnatrija u jednokratnoj intravenskoj bolusnoj dozi od 3000 IU (30 mg) plus 100 IU/kg (1 mg/kg) supkutano, nakon kojih su slijedile supkutane injekcije enoksaparinnatrija u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati, ili za primanje nefrakcioniranog heparina u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u tijekom 48 sati. Svi su bolesnici primali i acetilsalicilatnu kiselinu tijekom najmanje 30 dana. Strategija doziranja enoksaparinnatrija bila je prilagođena u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i starijih bolesnika u dobi od najmanje 75 godina. Supkutane injekcije enoksaparinnatrija primjenjivale su se do otpusta iz bolnice ili tijekom najviše osam dana (što god je nastupilo prvo).

4716 bolesnika podvrgnuto je perkutanoj koronarnoj intervenciji uz primjenu antitrombotske potpore zaslijepljenim ispitivanim lijekom. Dakle, u bolesnika koji su primali enoksaparinnatrij PCI je proveden uz primjenu enoksaparinnatrija (bez prelaska na drugi lijek) prema režimu utvrđenom u prethodnim ispitivanjima, tj. bez dodatne doze ako je posljednja supkutana doza primijenjena manje od 8 sati prije napuhavanja balona, odnosno uz intravensku bolusnu dozu enoksaparinnatrija od 30 IU/kg (0,3 mg/kg) ako je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona.

U usporedbi s nefrakcioniranim heparinom, enoksaparinnatrij je značajno snizio incidenciju primarne mjere ishoda, koja je objedinjavala smrt zbog bilo kojeg uzroka ili ponovljeni infarkt miokarda unutar prvih 30 dana nakon randomizacije (9,9% u skupini koja je primala enoksaparinnatrij u usporedbi s 12,0% u skupini koja je primala nefrakcionirani heparin), uz smanjenje relativnog rizika za 17% ($p < 0,001$).

Terapijska korist enoksaparinnatrija, koja je primijećena kod niza ishoda djelotvornosti, nastupila je nakon 48 sati, kada je zabilježeno smanjenje relativnog rizika od ponovljenog infarkta miokarda za 35% u usporedbi s liječenjem nefrakcioniranim heparinom ($p < 0,001$).

Povoljan učinak enoksaparinnatrija na primarnu mjeru ishoda bio je dosljedan u svim ključnim podskupinama, uključujući podskupine prema dobi, spolu, mjestu infarkta, šećernoj bolesti u anamnezi, infarktu miokarda u anamnezi, vrsti primijenjenog fibrinolitika i vremenu do liječenja ispitivanim lijekom.

Primijećena je značajna terapijska korist enoksaparinnatrija u usporedbi s nefrakcioniranim heparinom u bolesnika podvrgnutih perkutanoj koronarnoj intervenciji unutar 30 dana nakon randomizacije (smanjenje relativnog rizika za 23%) ili medikamentoznom liječenju (smanjenje relativnog rizika za 15%; $p = 0,27$ za interakciju).

Stopa kompozitne mjere ishoda, koja je uključivala smrt, ponovljeni infarkt miokarda ili intrakranijalno krvarenje (mjerilo neto kliničke koristi), nakon 30 dana bila je značajno niža ($p < 0,0001$) u skupini koja je primala enoksaparinnatrij (10,1%) nego u onoj liječenoj heparinom (12,2%), što predstavlja smanjenje relativnog rizika za 17% u korist liječenja enoksaparinnatrijem. Incidencija velikih krvarenja nakon 30 dana bila je značajno viša ($p < 0,0001$) u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem (2,1%) nego u onoj koja je primala heparin (1,4%). Incidencija gastrointestinalnog krvarenja bila je viša u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem (0,5%) nego u onoj koja je primala heparin (0,1%), dok je incidencija intrakranijalnog krvarenja bila slična u obje skupine (0,8% uz enoksaparinnatrij naspram 0,7% uz heparin).

Povoljan učinak enoksaparinnatrija na primarnu mjeru ishoda primijećen tijekom prvih 30 dana održao se tijekom 12-mjesečnog razdoblja praćenja.

Oštećenje funkcije jetre

Prema podacima iz literature, čini se da je primjena enoksaparinnatrija u dozi od 4000 IU (40 mg) u bolesnika s cirozom (Child-Pugh stadij B-C) sigurna i učinkovita za sprječavanje tromboze portalne vene. Treba napomenuti da ispitivanja literature mogu imati ograničenja. Potreban je oprez u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije jer u tih bolesnika postoji povećana mogućnost krvarenja (vidjeti dio 4.4), a nisu provedena formalna ispitivanja utvrđivanja doze u bolesnika s cirozom (Child-Pugh stadij A, B i C).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opće značajke

Farmakokinetički parametri enoksaparinnatrija prvenstveno su se ocjenjivali s obzirom na vremensku krivulju plazmatske anti-Xa aktivnosti, kao i anti-IIa aktivnosti, pri preporučenim rasponima doza nakon jednokratne i ponovljene supkutane primjene te nakon jednokratne intravenske primjene. Anti-Xa i anti-IIa farmakokinetička aktivnost kvantificirala se uz pomoć validiranih amidolitičkih metoda.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost enoksaparinnatrija nakon supkutane injekcije, na temelju anti-Xa aktivnosti, iznosi gotovo 100%.

Mogu se koristiti različite doze i formulacije te režimi doziranja.

Srednja vrijednost vršne plazmatske anti-Xa aktivnosti primjećuje se 3 do 5 sati nakon supkutane injekcije, a iznosi približno 0,2, 0,4, 1,0 odnosno 1,3 anti-Xa IU/ml nakon jednokratne supkutane primjene doze od 2000 IU (20 mg), 4000 IU (40 mg), 100 IU/kg (1 mg/kg) odnosno 150 IU/kg (1,5 mg/kg).

Intravenska bolusna doza od 3000 IU (30 mg) i neposredno zatim supkutane doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati dovele su do početne vršne anti-Xa aktivnosti od 1,16 IU/ml ($n = 16$) i prosječne izloženosti koja je iznosila 88% razine u stanju dinamičke ravnoteže. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se drugog dana liječenja.

Nakon ponovljene supkutane primjene doze od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan i 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan u zdravih dobrovoljaca, stanje dinamičke ravnoteže postiže se 2. dana, uz prosječan omjer izloženosti koji je približno 15% veći nego nakon jednokratne doze. Nakon ponovljene supkutane primjene doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan, stanje dinamičke ravnoteže postiže se između 3. i 4. dana, uz srednju vrijednost izloženosti koja je približno 65% veća nego nakon jednokratne doze te srednju vrijednost najviše i najniže anti-Xa aktivnosti od približno 1,2 odnosno 0,52 IU/ml.

Injekcijski volumen i koncentracija doze u rasponu od 100 do 200 mg/ml ne utječu na farmakokinetičke parametre u zdravih dobrovoljaca.

Čini se da je farmakokinetika enoksaparinnatrija linearna u svim preporučenim rasponima doza. Intraindividualna i interindividualna varijabilnost je niska. Nakon ponovljene supkutane primjene ne dolazi do nakupljanja.

Plazmatska anti-IIa aktivnost nakon supkutane primjene približno je desetostruko niža nego anti-Xa aktivnost. Srednja vrijednost vršne anti-IIa aktivnosti bilježi se približno 3 do 4 sata nakon supkutane injekcije te doseže vrijednosti od 0,13 IU/ml i 0,19 IU/ml nakon ponovljene primjene doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan odnosno 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan.

Distribucija

Volumen distribucije anti-Xa aktivnosti enoksaparinnatrija iznosi približno 4,3 litre i gotovo je jednak volumenu krvi.

Biotransformacija

Enoksaparinnatrij se prvenstveno metabolizira u jetri procesima desulfatacije i/ili depolimerizacije, kojima se razgrađuje na elemente manje molekulske mase i uvelike smanjene biološke aktivnosti.

Eliminacija

Enoksaparinnatrij je tvar s niskom stopom klirensa; srednja vrijednost plazmatskog klirensa anti-Xa aktivnosti nakon 6-satne intravenske infuzije doze od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) iznosi 0,74 l/h.

Čini se da je eliminacija jednofazna, a poluvijek se kreće u rasponu od približno 5 sati nakon jednokratne supkutane doze do približno 7 sati nakon ponovljene primjene.

Bubrežni klirens aktivnih fragmenata predstavlja približno 10% primijenjene doze, dok na ukupno izlučivanje aktivnih i neaktivnih fragmenata putem bubrega otpada približno 40% doze.

Posebne populacije

Starije osobe

Prema rezultatima populacijske farmakokinetičke analize, kinetički profil enoksaparinnatrija ne razlikuje se između starijih i mlađih ispitanika ako je bubrežna funkcija normalna. Međutim, poznato je da se bubrežna funkcija smanjuje s porastom dobi, pa eliminacija enoksaparinnatrija može biti smanjena u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju provedenom u bolesnika s uznapredovalom cirozom liječenih enoksaparinnatrijem u dozi od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan, smanjenje vršne anti-Xa aktivnosti bilo je povezano s povećanjem težine oštećenja jetrene funkcije (koja se ocjenjivala prema Child-Pugh klasifikaciji). To se smanjenje prvenstveno pripisalo padu razine ATIII kao posljedici smanjene sinteze ATIII u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Oštećenje funkcije bubrega

Primijećen je linearan odnos između plazmatskog klirensa anti-Xa aktivnosti i klirensa kreatinina u stanju dinamičke ravnoteže, što upućuje na smanjen klirens enoksaparinnatrija u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Izloženost anti-Xa aktivnosti, izražena kao AUC, u stanju dinamičke ravnoteže neznatno je povišena kod blagog (klirens kreatinina: 50 – 80 ml/min) i umjerenog (klirens kreatinina: 30-50 ml/min) oštećenja bubrežne funkcije nakon ponovljene supkutane primjene doze od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min), AUC u stanju dinamičke ravnoteže značajno je povišen za prosječno 65% nakon ponovljene supkutane primjene doze od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.2).

Hemodijaliza

Nakon jednokratne intravenske doze od 25 IU (0,25 mg/kg), 50 IU (0,50 mg/kg) ili 100 IU/kg (1,0 mg/kg), farmakokinetika enoksaparinnatrija činila se sličnom onoj u kontrolnoj skupini, ali je AUC bio dvostruko viši nego u kontrolnoj skupini.

Tjelesna težina

Nakon ponovljene primjene supkutane doze od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan, srednja vrijednost AUC-a anti-Xa aktivnosti u stanju dinamičke ravnoteže bila je neznatno viša u pretilih zdravih dobrovoljaca (ITM: 30-48 kg/m²) nego u nepretimih kontrolnih ispitanika, dok vršna plazmatska anti-Xa aktivnost nije bila povećana. Klirens prilagođen prema tjelesnoj težini u pretilih ispitanika manji je kod supkutane primjene.

Kod primjene doza koje nisu bile prilagođene prema tjelesnoj težini, nakon jednokratne supkutane doze od 4000 IU (40 mg) utvrđeno je da je izloženost anti-Xa aktivnosti bila 52% veća kod žena niske tjelesne težine (< 45 kg) i 27% veća kod muškaraca niske tjelesne težine (< 57 kg) u usporedbi s kontrolnim ispitanicima normalne tjelesne težine (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Nisu primijećene farmakokinetičke interakcije između enoksaparinnatrija i trombolitika pri njihovoj istodobnoj primjeni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Osim antikoagulacijskih učinaka enoksaparinnatrija, nije bilo dokaza štetnih učinaka pri dozi od 15 mg/kg na dan u 13-tjednom ispitivanju toksičnosti supkutane primjene ni u štakora ni u pasa, te pri dozi od 10 mg/kg na dan u 26-tjednom ispitivanju toksičnosti supkutane i intravenske primjene ni u štakora ni u majmuna.

Enoksaparinnatrij nije pokazao mutageno djelovanje u testovima *in vitro*, uključujući Amesov test i test mutacija na mišjim stanicama limfoma, kao ni klastogeno djelovanje u testu kromosomskih aberacija na ljudskim limfocitima *in vitro* i testu kromosomskih aberacija na stanicama koštane srži štakora *in vivo*.

Ispitivanja provedena na skotnim ženka štakora i kunića pri supkutanim dozama enoksaparinnatrija do 30 mg/kg/dan nisu otkrila dokaze teratogenih učinaka ni fetotoksičnosti. Utvrđeno je da enoksaparinnatrij ne utječe na plodnost ni reproduktivnu sposobnost mužjaka i ženki štakora pri supkutanim dozama do 20 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Supkutana injekcija

Ne miješati s drugim lijekovima.

Intravenska (bolusna) injekcija (samo za akutni STEMI)

Enoksaparinnatrij se može sigurno primjenjivati s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju (vidjeti dio 4.2).

6.3 Rok valjanosti

Napunjena štrcaljka

3 godine

Lijek razrijeđen otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju.

8 sati

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1 ml otopine u:

- štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil-gume i tamnoplavim klipom od polipropilena, s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu. Štrcaljke mogu dodatno biti opremljene štitnikom za iglu.

Pakiranja od:

- 2, 10 i 30 napunjenih štrcaljki
- 10 i 30 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 UPUTE ZA UPORABU: NAPUNJENA ŠTRCALJKA

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom bez štitnika za iglu

Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

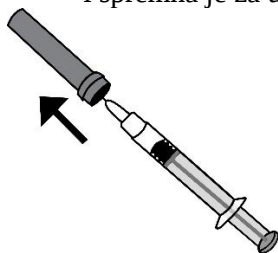
- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

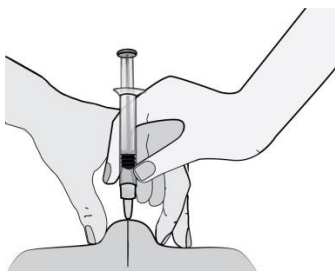


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

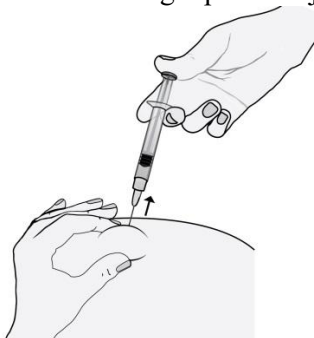
- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.
- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van.



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom sa štitnikom za iglu

Vaša napunjena štrcaljka može imati pričvršćen štitnik za iglu radi zaštite od ozljeda ubodom igle. Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

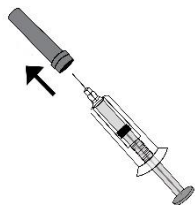
Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i

u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

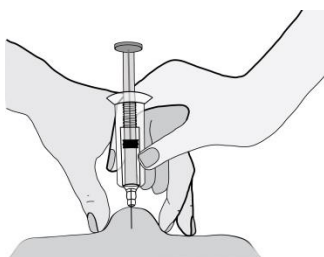


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

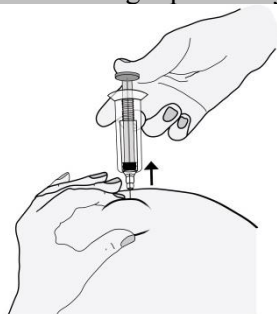
Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.**

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

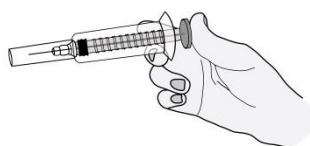
- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van. Nemojte otpustiti pritisak na klip!



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Snažno potisnite klip. Štitnik za iglu u obliku plastičnog cilindra automatski će biti aktiviran i u potpunosti će pokriti iglu.

„KLIK”



- 11)** Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1132/070
EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/080

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15/09/2016
Datum posljednje obnove odobrenja: 26/08/2021

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Inhixa 30 000 IU (300 mg)/3 ml otopina za injekciju u višedoznom spremniku

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 30 000 IU anti-Xa aktivnosti enoksaparinnatrija (što odgovara 300 mg) u 3,0 ml vode za injekcije.

Jedan ml sadrži 10 000 IU (100 mg) enoksaparinnatrija.

Enoksaparinnatrij je biološka tvar koja se dobiva alkalnom depolimerizacijom benzilnog estera heparina dobivenog iz sluznice svinjskog crijeva.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Benzilni alkohol (45 mg u 3,0 ml)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

Bistra, bezbojna do blijedožuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Inhixa indiciran je u odraslih za:

- profilaksu venske tromboembolijske bolesti u umjereno rizičnih i visokorizičnih kirurških bolesnika, osobito onih koji se podvrgavaju ortopedskim ili općim kirurškim zahvatima, uključujući onkološke kirurške zahvate
- profilaksu venske tromboembolijske bolesti u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću (kao što su akutno zatajenje srca, respiratorna insuficijencija, teške infekcije ili reumatske bolesti) i smanjenom pokretljivošću u kojih je povećan rizik od venske tromboembolije (VTE).
- liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), osim PE-a koji će vjerojatno zahtijevati trombolitičko liječenje ili kirurški zahvat
- produljeno liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću.
- sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize
- akutni koronarni sindrom:
 - liječenje nestabilne angine pectoris i infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta (engl. *non-ST segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI), u kombinaciji s peroralnom primjenom acetilsalicilatne kiseline
 - liječenje akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta (engl. *ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI), uključujući bolesnike koji će se liječiti medikamentozno ili koji će naknadno biti podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (engl. *percutaneous coronary intervention*, PCI)

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti u umjereno rizičnih i visokorizičnih kirurških bolesnika

Tromboembolijski rizik za pojedinog bolesnika može se procijeniti korištenjem validiranog modela stratifikacije rizika.

- U bolesnika s umjerenim rizikom od tromboembolije preporučena doza enoksaparinnatrija je 2000 IU (20 mg) jedanput na dan supkutanom injekcijom. Uvođenje enoksaparinnatrija u dozi od 2000 IU (20 mg) 2 sata prije kirurškog zahvata pokazalo se učinkovitim i sigurnim kod umjereno rizičnih kirurških zahvata.
U umjereno rizičnih bolesnika liječenje enoksaparinnatrijem treba održavati tijekom najmanje 7 – 10 dana, neovisno o statusu oporavka (npr. pokretljivosti). Profilaksu treba nastaviti sve dok bolesnik više ne bude značajno smanjeno pokretan.
- U bolesnika s visokim rizikom od tromboembolije preporučena doza enoksaparinnatrija je 4000 IU (40 mg) jedanput na dan supkutanom injekcijom, a primjenu bi po mogućnosti trebalo započeti 12 sati prije operacije. Ako je potrebno započeti profilaksu enoksaparinnatrijem više od 12 sati prije operacije (npr. u visokorizičnih bolesnika koji čekaju na odgođen ortopedski kirurški zahvat), posljednja se injekcija mora primijeniti najmanje 12 sati prije kirurškog zahvata, a sljedeća 12 sati nakon njega.
 - Za bolesnike koji se podvrgavaju velikom ortopedskom kirurškom zahvatu preporučuje se produljena tromboprofilaksa u trajanju do 5 tjedana.
 - Za bolesnike s visokim rizikom od venske tromboembolije (VTE) koji se podvrgavaju onkološkom kirurškom zahvatu u abdomenu ili zdjelici preporučuje se produljena tromboprofilaksa u trajanju do 4 tjedna.

Profilaksa venske tromboembolije u medikamentozno liječenih bolesnika

Preporučena doza enoksaparinnatrija je 4000 IU (40 mg) jedanput na dan supkutanom injekcijom. Liječenje enoksaparinnatrijem propisuje se na najmanje 6 do 14 dana, neovisno o statusu oporavka (npr. pokretljivosti). Nije utvrđena korist liječenja duljeg od 14 dana.

Liječenje DVT-a i PE-a

Enoksaparinnatrij se može primijeniti supkutano kao jedna injekcija dnevno od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) ili kao dvije injekcije dnevno od 100 IU/kg (1 mg/kg).

Režim doziranja treba odabrati liječnik na temelju individualne ocjene koja uključuje procjenu tromboembolijskog rizika i rizika od krvarenja. Režim doziranja od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan treba koristiti u bolesnika bez komplikacija u kojih je rizik od ponovne pojave VTE-a nizak. Režim doziranja od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan treba koristiti u svih ostalih bolesnika, kao što su pretili bolesnici, bolesnici sa simptomatskim PE-om, rakom, rekurentnim VTE-om ili proksimalnom trombozom (trombozom ilijačne vene).

Liječenje enoksaparinnatrijem u prosjeku se propisuje na 10 dana. Kada je to prikladno, treba uvesti liječenje oralnim antikoagulansima (vidjeti odlomak „Prelazak s enoksaparinnatrija na oralne antikoagulanse i obratno” na kraju dijela 4.2).

U produljenom liječenju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevenciji njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću liječnici moraju pažljivo procijeniti individualne rizike od tromboembolije i krvarenja u bolesnika.

Preporučena doza od 100 IU/kg (1 mg/kg) primjenjuje se dvaput na dan supkutanom injekcijom tijekom 5 do 10 dana nakon čega slijedi doza od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan supkutanom injekcijom u trajanju do 6 mjeseci. Nakon 6 mjeseci liječenja potrebno je ponovno procijeniti korist kontinuiranog liječenja antikoagulansima.

Sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka tijekom hemodijalize

Preporučena doza je 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinnatrija.

U bolesnika s visokim rizikom od krvarenja, dozu treba smanjiti na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) kod dvostrukog žilnog pristupa ili 75 IU/kg (0,75 mg/kg) kod jednostrukog žilnog pristupa.

Tijekom hemodijalize, enoksaparinnatrij treba injicirati kroz arterijsku liniju sustava za dijalizu na početku postupka dijalize. Učinak te doze obično je dovoljan za 4-satnu dijalizu; međutim, ako se utvrde fibrinski prstenovi, npr. nakon dijalize koja traje dulje nego što je uobičajeno, može se primijeniti dodatna doza od 50 do 100 IU/kg (0,5 do 1 mg/kg).

Nema dostupnih podataka o bolesnicima u kojih se enoksaparinnatrij primjenjuje za profilaksu ili liječenje i tijekom postupaka hemodijalize.

Akutni koronarni sindrom: liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja te liječenje akutnog STEMI-ja

- Za liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja, preporučena doza enoksaparinnatrija je 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati supkutanom injekcijom, u kombinaciji s antitrombocitnom terapijom. Liječenje treba održavati tijekom najmanje 2 dana i nastaviti do kliničke stabilizacije. Liječenje obično traje 2 do 8 dana.
Primjena acetilsalicilatne kiseline preporučuje se za sve bolesnike koji nemaju kontraindikacija, uz početnu peroralnu udarnu dozu od 150 do 300 mg (u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni acetilsalicilatnom kiselinom) i dugoročnu terapiju održavanja dozom od 75 do 325 mg/dan, neovisno o strategiji liječenja.
- Za liječenje akutnog STEMI-ja, preporučena doza enoksaparinnatrija je jednokratni intravenski bolus od 3000 IU (30 mg) plus supkutana doza od 100 IU/kg (1 mg/kg), nakon koje slijedi supkutana primjena doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati (najviše 10 000 IU (100 mg) za svaku od prve dvije supkutane doze). Potrebno je istodobno primjenjivati i odgovarajuću antitrombocitnu terapiju, poput peroralne primjene acetilsalicilatne kiseline (75 do 325 mg jedanput na dan), ako nije kontraindicirana. Preporučeno trajanje liječenja je 8 dana ili do otpuštanja iz bolnice, što god nastupi prije. Kada se primjenjuje u kombinaciji s trombolitikom (neovisno o tome je li specifičan za fibrin ili ne), enoksaparinnatrij treba primijeniti u razdoblju od 15 minuta prije do 30 minuta nakon početka fibrinolitичke terapije.
 - Za doziranje u bolesnika u dobi od ≤ 75 godina, vidjeti odlomak „Starije osobe”.
 - U bolesnika koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji, ako je posljednja supkutana doza enoksaparinnatrija primijenjena manje od 8 sati prije napuhavanja balona, nije potrebna dodatna doza. Ako je posljednja supkutana injekcija primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona, treba primijeniti intravensku bolusnu dozu enoksaparinnatrija od 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost enoksaparinnatrija u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Kod svih indikacija osim STEMI-ja nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika, osim ako im je narušena bubrežna funkcija (vidjeti odlomak „Oštećenje funkcije bubrega” u nastavku i dio 4.4). Za liječenje akutnog STEMI-ja u starijih bolesnika u dobi od ≤ 75 godina ne smije se primijeniti početna intravenska bolusna doza. Primjenu treba započeti supkutanom dozom od 75 IU/kg (0,75 mg/kg) svakih 12 sati (najviše 7500 IU [75 mg] samo za svaku od prve dvije supkutane doze, nakon kojih se liječenje nastavlja supkutanom dozama od 75 IU/kg [0,75 mg/kg]). Za doziranje u starijih bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije vidjeti odlomak „Oštećenje funkcije bubrega” u nastavku i dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2) i stoga je u tih bolesnika potreban oprez (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Teško oštećenje funkcije bubrega

Enoksaparinnatrij se ne preporučuje za bolesnike u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (klirens kreatinina < 15 ml/min) zbog nedovoljno podataka o primjeni u toj populaciji kod svih indikacija osim sprječavanja nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize.

Tablica za doziranje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina: 15 - 30 ml/min)

<u>Indikacija</u>	<u>Režim doziranja</u>
Profilaksa venske tromboembolijske bolesti	2000 IU (20 mg) supkutano jedanput na dan
Liječenje DVT-a i PE-a	100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano jedanput na dan
Produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću	100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine s.c. jedanput na dan
Liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja	100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano jedanput na dan
Liječenje akutnog STEMI-ja (bolesnici mlađi od 75 godina)	1 x 3000 IU (30 mg) intravenskim bolusom plus 100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano, a zatim 100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano svaka 24 sata
Liječenje akutnog STEMI-ja (bolesnici stariji od 75 godina)	Bez početne intravenske bolusne doze, 100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano, a zatim 100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano svaka 24 sata

Preporučene prilagodbe doze ne odnose se na primjenu kod hemodijalize.

Umjereno i blago oštećenje funkcije bubrega

Iako se ne preporučuje prilagođavanje doze u bolesnika s umjerenim (klirens kreatinina: 30 – 50 ml/min) i blagim (klirens kreatinina: 50 – 80 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje.

Inhixa višedozna bočica sadržava benzilni alkohol te se ne smije upotrebljavati u novorođenčadi i nedonoščadi (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Lijek Inhixa nije indiciran za intramuskularnu primjenu i ne smije se primijenjivati tim putem.

Za profilaksu venske tromboembolijske bolesti nakon kirurškog zahvata, liječenje DVT-a i PE-a, produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću, te liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja, enoksaparinnatrij treba primjenjivati supkutanom injekcijom.

- Kod akutnog STEMI-ja, liječenje treba započeti jednokratnom intravenskom bolusnom injekcijom, nakon koje se odmah primjenjuje supkutana injekcija.
- Za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize, enoksaparinnatrij se primjenjuje kroz arterijsku liniju sustava za dijalizu.

Kada se koriste višedozne bočice, preporučuje se uporaba tuberkulinske štrcaljke ili njezina ekvivalenta, kako bi se osiguralo izvlačenje odgovarajućeg volumena lijeka.

Tehnika supkutanog injiciranja

Poželjno je primijeniti injekciju dok je bolesnik u ležećem položaju. Enoksaparinnatrij se primjenjuje dubokom supkutanom injekcijom.

Kod uporabe napunjenih štrcaljki mjehurić zraka se ne smije uklanjati iz štrcaljke prije primjene injekcije kako ne bi došlo do gubitka lijeka . Kada količinu lijeka koja će se injicirati morate prilagoditi prema tjelesnoj težini bolesnika, upotrijebite formulaciju u građiranoj napunjenoj štrcaljki i prilagodite volumen izbacivanjem viška prije injekcije. U nekim slučajevima zbog oznaka na štrcaljki neće biti moguće prilagoditi volumen na točnu dozu, pa ga u tom slučaju treba zaokružiti na sljedeću najbližu oznaku.

Lijek treba primjenjivati u anterolateralnu ili posterolateralnu stijenku abdomena, naizmjenice na lijevu i desnu stranu.

Iglu treba uvesti cijelom dužinom vertikalno u kožni nabor, koji treba nježno držati palcem i kažiprstom. Kožni nabor se ne smije otpustiti sve do završetka injekcije. Mjesto injiciranja ne smije se trljati nakon primjene.

Intravenska (bolusna) injekcija (samo za akutni STEMI)

Kod akutnog STEMI-ja, liječenje treba započeti jednokratnom intravenskom bolusnom injekcijom, nakon koje se odmah primjenjuje supkutana injekcija.

Za intravensku se injekciju može upotrijebiti višedozna bočica ili napunjena štrcaljka.

Enoksaparinnatrij treba primijeniti kroz intravensku liniju. Ne smije se miješati ni primjenjivati istodobno s drugim lijekovima. Da bi se izbjeglo potencijalno miješanje enoksaparinnatrija s drugim lijekovima, odabrani intravenski pristup treba isprati dostatnom količinom otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za infuziju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekciju prije i nakon intravenske bolusne primjene enoksaparinnatrija kako bi se uklonili tragovi lijekova s otvora intravenske linije (porta). Enoksaparinnatrij se može sigurno primjenjivati zajedno s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za infuziju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekcije.

Početna bolusna doza od 3000 IU (30 mg)

Za početnu bolusnu dozu od 3000 IU (30 mg), kod primjene enoksaparinnatrija u građiranoj napunjenoj štrcaljki izbacite višak volumena tako da u njoj ostane samo 3000 IU (30 mg) lijeka. Dozu od 3000 IU (30 mg) tada možete injicirati izravno u intravensku liniju.

Dodatna bolusna doza za PCI kada je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona

U bolesnika koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji potrebno je primijeniti dodatnu intravensku bolusnu dozu od 30 IU/kg (0,3 mg/kg) ako je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona.

Da bi se osigurala točnost malog volumena koji treba injicirati, preporučuje se razrijediti lijek do 300 IU/ml (3 mg/ml).

Da bi se dobila otopina od 300 IU/ml (3 mg/ml) kada se koristi napunjena štrcaljka sa 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrija, preporučuje se upotrijebiti infuzijsku vrećicu volumena 50 ml (npr. s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za infuziju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekcije) na sljedeći način:

Štrcaljkom izvući 30 ml otopine iz infuzijske vrećice i baciti. Injicirati sav sadržaj napunjene štrcaljke sa 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrija u 20 ml otopine koja je preostala u vrećici. Nježno promiješati sadržaj vrećice. Zatim štrcaljkom izvući potreban volumen razrijeđene otopine za primjenu u intravensku liniju.

Nakon završetka razrjeđivanja, volumen koji treba injicirati može se izračunati korištenjem sljedeće jednadžbe [volumen razrijeđene otopine (ml) = bolesnikova tjelesna težina (kg) x 0,1] ili tablice u nastavku. Razrjeđivanje se preporučuje provesti neposredno prije primjene.

Volumen koji treba injicirati kroz intravensku liniju nakon završetka razrjeđivanja do koncentracije od 300 IU (3 mg)/ml.

Tjelesna težina	Potrebna doza 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		Volumen koji treba injicirati nakon razrjeđivanja do konačne koncentracije od 300 IU (3 mg)/ml
[kg]	IU	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injekcija u arterijsku liniju

Primjenjuje se kroz arterijsku liniju sustava za dijalizu radi sprječavanja nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize.

Prelazak s enoksaparinnatrija na oralne antikoagulanse i obratno

Prelazak s enoksaparinnatrija na antagoniste vitamina K i obratno

Kliničko praćenje i laboratorijske pretrage (protrombinsko vrijeme izraženo kao internacionalni normalizirani omjer [engl. *International Normalised Ratio*, INR] moraju se intenzivirati radi praćenja učinka antagonista vitamina K.

Budući da je potrebno određeno vrijeme da antagonist vitamina K postigne svoj maksimalan učinak, liječenje enoksaparinnatrijem treba nastaviti u stalnoj dozi onoliko dugo koliko je potrebno da se INR održi unutar željenog terapijskog raspona za određenu indikaciju u dva uzastopna testa.

U bolesnika koji trenutno primaju antagonist vitamina K, njegovu primjenu treba prekinuti, a prvu dozu enoksaparinnatrija primijeniti kada INR padne ispod ciljnog terapijskog raspona.

Prelazak s enoksaparinnatrija na direktne oralne antikoagulanse (DOAK) i obratno

U bolesnika koji trenutno primaju enoksaparinnatrij, njegovu primjenu treba prekinuti, a primjenu DOAK-a započeti 0 do 2 sata prije nego što je trebala biti primijenjena sljedeća doza enoksaparinnatrija, u skladu s informacijama iz sažetka opisa svojstava lijeka za DOAK.

U bolesnika koji trenutno primaju DOAK, prvu dozu enoksaparinnatrija treba primijeniti u vrijeme kada je bolesnik trebao uzeti sljedeću dozu DOAK-a.

Primjena kod spinalne/epiduralne anestezije ili lumbalne punkcije

Ako liječnik odluči primijeniti antikoagulaciju kod epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili lumbalne punkcije, preporučuje se pažljivo neurološko praćenje zbog rizika od neuraksijalnih hematoma (vidjeti dio 4.4).

Pri dozama koje se koriste za profilaksu

Između posljednje injekcije enoksaparinnatrija u profilaktičkim dozama i uvođenja igle ili katetera mora proći razdoblje od najmanje 12 sati bez ikakvih uboda.

Kada se koriste kontinuirane tehnike, prije uklanjanja katetera također mora proći najmanje 12 sati. U bolesnika s klirensom kreatinina od 15 do 30 ml/min, razmotrite udvostručenje vremena do uboda/uvođenja ili uklanjanja katetera na najmanje 24 sata.

Uvođenje enoksaparinnatrija u dozi od 2000 IU (20 mg) 2 sata prije operacije nije kompatibilno s neuraksijalnom anestezijom.

Pri dozama koje se koriste za liječenje

Između posljednje injekcije enoksaparinnatrija u terapijskim dozama i uvođenja igle ili katetera mora proći razdoblje od najmanje 24 sata bez ikakvih uboda (vidjeti i dio 4.3).

Kada se koriste kontinuirane tehnike, prije uklanjanja katetera također moraju proći najmanje 24 sata. U bolesnika s klirensom kreatinina od 15 do 30 ml/min, razmotrite udvostručenje vremena do uboda/uvođenja ili uklanjanja katetera na najmanje 48 sati.

Bolesnici koji primaju dvije doze na dan (tj. 75 IU/kg [0,75 mg/kg] dvaput na dan ili 100 IU/kg [1 mg/kg] dvaput na dan) trebaju preskočiti drugu dozu enoksaparinnatrija kako bi se omogućio dovoljan vremenski razmak prije uvođenja ili uklanjanja katetera.

Razine aktivnosti anti-Xa i dalje su mjerljive u tim vremenskim točkama, pa navedeni vremenski razmaci nisu jamstvo da će se izbjeći neuraksijalni hematom.

Isto tako, razmislite o tome da ne primijenite enoksaparinnatrij najmanje 4 sata nakon spinalne/epiduralne punkcije ili uklanjanja katetera. Vremenski razmak mora se temeljiti na ocjeni koristi i rizika, uzimajući u obzir i rizik od tromboze i rizik od krvarenja u kontekstu postupka i bolesnikovih faktora rizika.

4.3 Kontraindikacije

Enoksaparinnatrij je kontraindiciran u bolesnika sa:

- preosjetljivošću na enoksaparinnatrij, heparin ili njegove derivate, uključujući druge heparine niske molekulske mase, benzilni alkohol ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- anamnezom imunološki posredovane heparinom izazvane trombocitopenije (HIT) u prethodnih 100 dana ili prisutnošću cirkulirajućih protutijela (vidjeti i dio 4.4)
- aktivnim klinički značajnim krvarenjem i stanjima kod kojih postoji visok rizik od krvarenja, uključujući nedavno pretrpljen hemoragijski moždani udar, gastrointestinalni ulkus, prisutnost zloćudne novotvorine kod koje postoji visok rizik od krvarenja, nedavno proveden kirurški zahvat na mozgu, kralježnici ili očima, poznate ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, krvožilne aneurizme ili značajne intraspinalne ili intracerebralne krvožilne abnormalnosti
- spinalnom ili epiduralnom anestezijom ili lokoregionalnom anestezijom kada je enoksaparinnatrij primijenjen za liječenje unutar prethodna 24 sata (vidjeti dio 4.4)

Zbog sadržaja benzilnog alkohola (vidjeti dio 6.1) formulacija enoksaparinnatrija u višedoznoj bočici ne smije se dati novorođenčadi ili nedonoščadi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Heparini niske molekulske mase su biološki lijekovi. Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Općenito

Enoksaparinatrij i drugi heparini niske molekulske mase ne mogu se međusobno zamjenjivati (jedinicu za jedinicu). Ti se lijekovi razlikuju prema načinu proizvodnje, molekulskoj masi, specifičnoj anti-Xa i anti-IIa aktivnosti, jedinicama, dozama te kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti. To dovodi do razlika u farmakokinetici i povezanim biološkim aktivnostima (npr. antitrombinskoj aktivnosti i trombocitnim interakcijama). Stoga se pažljivo moraju razmotriti i slijediti upute za primjenu specifične za svaki pojedini lijek.

Heparinom izazvana trombocitopenija (HIT) u anamnezi (> 100 dana)

Primjena enoksaparinatrija kontraindicirana je u bolesnika koji u anamnezi imaju imunološki posredovan HIT unutar prethodnih 100 dana ili prisutnost cirkulirajućih protutijela (vidjeti dio 4.3). Cirkulirajuća protutijela mogu biti prisutna tijekom nekoliko godina.

Enoksaparinatrij se mora primjenjivati uz osobit oprez u bolesnika koji u anamnezi (> 100 dana) imaju heparinom izazvanu trombocitopeniju bez cirkulirajućih protutijela. Odluka o primjeni enoksaparinatrija u takvom slučaju smije se donijeti tek nakon pažljive ocjene koristi i rizika te razmatranja drugih mogućih neheparinskih terapija (npr. danaparoidnatrija ili lepirudina).

Praćenje broja trombocita

U bolesnika s brojem trombocita ispod 80 G/L koji boluju od maligne bolesti, antikoagulacijska terapija može se razmotriti od slučaja do slučaja i preporučuje se pažljivo praćenje.

Rizik od HIT-a posredovanog protutijelima postoji i kod heparina niske molekulske mase. Ako dođe do trombocitopenije, ona obično nastupa između 5. i 21. dana nakon početka liječenja enoksaparinatrijem.

Rizik od HIT-a veći je u poslijeoperacijskih bolesnika, i to prvenstveno nakon kirurških zahvata na srcu, te u onkoloških bolesnika.

Stoga se preporučuje odrediti broj trombocita prije početka liječenja enoksaparinatrijem i redovito ga kontrolirati tijekom liječenja.

Ako postoje klinički simptomi koji ukazuju na HIT (bilo koja nova epizoda arterijske i/ili venske tromboembolije, bolna kožna lezija na mjestu injiciranja te alergijska ili anafilaktoidna reakcija tijekom liječenja), treba odrediti broj trombocita. Bolesnici moraju biti svjesni da se ti simptomi mogu pojaviti i da u tom slučaju o njima moraju obavijestiti svog liječnika obiteljske medicine.

U praksi, ako se primijeti i potvrdi značajan pad broja trombocita (30 – 50% prvotne vrijednosti), liječenje enoksaparinatrijem mora se odmah prekinuti, a bolesnika prebaciti na neku drugu, neheparinsku antikoagulacijsku terapiju.

Krvarenje

Kao i kod drugih antikoagulanasa, krvarenje se može javiti na bilo kojem mjestu. Ako dođe do krvarenja, treba utvrditi izvor krvarenja i uvesti odgovarajuće liječenje.

Kao i svaki drugi antikoagulans, enoksaparinatrij mora se primjenjivati uz oprez kod stanja kod kojih postoji povećan rizik od krvarenja, kao što su:

- poremećaj hemostaze
- peptički ulkus u anamnezi
- nedavno pretrpljen ishemijski moždani udar
- teška arterijska hipertenzija
- nedavna dijabetička retinopatija
- neurološki ili oftalmološki kirurški zahvat
- istodobna primjena lijekova koji utječu na hemostazu (vidjeti dio 4.5)

Laboratorijske pretrage

U dozama u kojima se koristi za profilaksu venske tromboembolije, enoksaparinnatrij ne utječe značajno na vrijeme krvarenja ni opće parametre zgrušavanja krvi, a ne utječe ni na agregaciju trombocita ni na vezivanje fibrinogena za trombocite.

Kad se primjenjuje u većim dozama, može doći do produljenja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) i aktiviranog vremena zgrušavanja (engl. *activated clotting time*, ACT). Budući da produljenje aPTV-a i ACT-a nisu u linearnoj korelaciji s povećanjem antitrombotske aktivnosti enoksaparinnatrija, nisu prikladna ni pouzdana mjerila za praćenje aktivnosti enoksaparinnatrija.

Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija

Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija ne smiju se izvoditi unutar 24 sata od primjene enoksaparinnatrija u terapijskim dozama (vidjeti i dio 4.3).

Kod primjene enoksaparinnatrija tijekom spinalne/epiduralne anestezije ili spinalne punkcije prijavljeni su slučajevi neuraksijalnih hematoma, koji su doveli do dugoročne ili trajne paralize. Ti su događaji rijetki kada se enoksaparinnatrij primjenjuje u dozama od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan ili nižima. Rizik od tih događaja veći je kod uporabe poslijeoperacijskih trajnih epiduralnih katetera, istodobne primjene dodatnih lijekova koji utječu na hemostazu, poput nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), traumatske ili ponovljene epiduralne ili spinalne punkcije, kao i u bolesnika koji u anamnezi imaju kirurški zahvat na kralježnici ili deformaciju kralježnice.

Da bi se smanjio mogući rizik od krvarenja povezanog s primjenom enoksaparinnatrija tijekom epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili spinalne punkcije, treba uzeti u obzir farmakokinetički profil enoksaparinnatrija (vidjeti dio 5.2). Postavljanje i uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalnu punkciju najbolje je provesti kada je antikoagulacijski učinak enoksaparinnatrija nizak; međutim, točno vrijeme do postizanja dovoljno niskog antikoagulacijskog učinka u svakog pojedinog bolesnika nije poznato. Potrebno je dodatno razmotriti primjenu u bolesnika kojima je klirens kreatinina 15 - 30 ml/min jer je kod njih eliminacija enoksaparina dugotrajnija (vidjeti dio 4.2).

Ako liječnik odluči primijeniti antikoagulans u kontekstu epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili lumbalne punkcije, moraju se provoditi česte kontrole kako bi se uočili bilo kakvi znakovi i simptomi neuroloških oštećenja, kao što su bol u središnjem dijelu leđa, senzorni i motorički deficiti (utrnulost ili slabost u donjim ekstremitetima) te disfunkcija crijeva i/ili mokraćnog mjehura. Bolesnike treba uputiti da odmah prijave pojavu bilo kojeg od prethodno navedenih znakova ili simptoma. Ako se posumnja na znakove ili simptome spinalnog hematoma, potrebni su hitna dijagnoza i liječenje, što uključuje i razmatranje dekompresije leđne moždine, iako takvo liječenje možda neće spriječiti ni poništiti neurološke posljedice.

Nekroza kože / kožni vaskulitis

Kod primjene heparina niske molekulske mase prijavljeni su nekroza kože i kožni vaskulitis, koji zahtijevaju trenutacan prekid liječenja.

Postupci perkutane koronarne intervencije

Kako bi se minimizirao rizik od krvarenja nakon krvožilnog pristupa tijekom liječenja nestabilne angine, NSTEMI-ja i akutnog STEMI-ja, treba se točno pridržavati preporučenih intervala između injekcijskih doza enoksaparinnatrija. Važno je postići hemostazu na mjestu uboda nakon PCI-ja. Ako se koristi pomagalo za okluziju, uvednica se može odmah ukloniti. Ako se provodi ručna kompresija, uvednicu treba ukloniti 6 sati nakon posljednje intravenske/supkutane injekcije enoksaparinnatrija. Ako treba nastaviti liječenje enoksaparinnatrijem, sljedeća doza prema rasporedu smije se primijeniti tek 6 do 8 sati nakon uklanjanja uvednice. Mjesto na kojem je proveden zahvat treba promatrati zbog moguće pojave znakova krvarenja ili nastanka hematoma.

Akutni infektivni endokarditis

Primjena heparina obično se ne preporučuje u bolesnika s akutnim infektivnim endokarditisom, zbog rizika od cerebralnog krvarenja. Ako se takva primjena smatra apsolutno neophodnom, odluka se mora donijeti tek nakon pažljive ocjene koristi i rizika kod svakog pojedinog bolesnika.

Mehanički umjetni srčani zalisci

Primjena enoksaparinnatrija za tromboprofilaksu u bolesnika s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima nije adekvatno ispitana. U bolesnika s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima koji su primali enoksaparinnatrij za tromboprofilaksu prijavljeni su izolirani slučajevi tromboze umjetnog srčanog zaliska. Ometajući faktori, uključujući podležću bolest i nedovoljno kliničkih podataka, ograničavaju ocjenu tih slučajeva. Neki od tih slučajeva zabilježeni su u trudnica u kojih je tromboza uzrokovala smrt majke i ploda.

Trudnice s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima

Primjena enoksaparinnatrija za tromboprofilaksu u trudnica s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima nije adekvatno ispitana. U kliničkom ispitivanju provedenom u trudnica s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima koje su primale enoksaparinnatrij (100 IU/kg [1 mg/kg] dvaput na dan) za smanjenje rizika od tromboembolije, u 2 od 8 žena nastali su krvni ugrušci koji su uzrokovali opstrukciju zaliska i tako doveli do smrti majke i ploda. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su izolirani slučajevi tromboze zaliska u trudnica s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima koje su primale enoksaparinnatrij za tromboprofilaksu. Trudnice s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima mogu imati povećan rizik od tromboembolije.

Starije osobe

U starijih osoba nije primijećena povećana sklonost krvarenju kod primjene doza iz profilaktičkog raspona. Stariji bolesnici (osobito oni u dobi od 80 ili više godina) mogu imati povećan rizik od komplikacija krvarenja kod primjene terapijskog raspona doza. U bolesnika starijih od 75 godina koji se liječe zbog STEMI-ja preporučuje se pažljivo kliničko praćenje, a može se razmotriti i smanjenje doze (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije povećana je izloženost enoksaparinnatriju, što povećava rizik od krvarenja. U tih se bolesnika preporučuje pažljivo kliničko praćenje, a može se razmotriti i biološko praćenje određivanjem anti-Xa aktivnosti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Enoksaparinnatrij se ne preporučuje za bolesnike u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (klirens kreatinina < 15 ml/min) zbog nedovoljno podataka o primjeni u toj populaciji u svim indikacijama osim sprječavanja nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize.

Zbog značajno povećane izloženosti enoksaparinnatriju u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina: 15 – 30 ml/min), preporučuje se prilagoditi doze u terapijskom i profilaktičkom rasponu (vidjeti dio 4.2).

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s umjerenim (klirens kreatinina: 30 – 50 ml/min) i blagim (klirens kreatinina: 50 – 80 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje funkcije jetre

Enoksaparinnatrij treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije zbog povećane mogućnosti krvarenja. Prilagodba doze na temelju praćenja razina aktivnosti anti-Xa nije pouzdana u bolesnika s cirozom jetre pa se ne preporučuje (vidjeti dio 5.2).

Niska tjelesna težina

U žena i muškaraca niske tjelesne težine (< 45 kg odnosno < 57 kg) primijećeno je povećanje izloženosti enoksaparinnatriju u profilaktičkim dozama (neprilagođenima tjelesnoj težini), koje može

povećati rizik od krvarenja. Stoga se u tih bolesnika preporučuje pažljivo kliničko praćenje (vidjeti dio 5.2).

Pretili bolesnici

Pretili bolesnici imaju veći rizik od tromboembolije. Sigurnost i djelotvornost profilaktičkih doza kod pretelih bolesnika (ITM > 30 kg/m²) nisu u potpunosti ustanovljene i ne postoji konsenzus o prilagodbi doze. Te bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma tromboembolije.

Hiperkalijemija

Heparin može suprimirati lučenje aldosterona iz nadbubrežne žlijezde i tako dovesti do hiperkalijemije (vidjeti dio 4.8), osobito u bolesnika sa šećernom bolešću, kroničnim zatajenjem bubrega i otprije postojećom metaboličkom acidozom te bolesnika koji uzimaju lijekove za koje se zna da povišuju razinu kalija (vidjeti dio 4.5). Treba redovito kontrolirati razinu kalija u plazmi, osobito u rizičnih bolesnika.

Benzilni alkohol

Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Intravenska primjena benzilnog alkohola povezana je s ozbiljnim štetnim događajima i smrću u novorođenčadi („sindrom dahtanja“) (vidjeti dio 4.3). Nije poznata minimalna količina benzilnog alkohola kod koje se može javiti toksičnosti. Benzilni alkohol može uzrokovati toksične reakcije u dojenčadi i djece u dobi do 3 godine zbog povećanog rizika od nakupljanja.

Veliki volumen lijekova koji sadržavaju benzilni alkohol moraju se primjenjivati s oprezom i samo ako je to neophodno u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega ili u trudnica zbog rizika od nakupljanja benzilnog alkohola i njegove toksičnosti (metabolička acidoza).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi unutar preporučenog raspona doza, tj. zanemarive količine natrija.

Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza

Prijavljena je akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) nepoznate učestalosti povezana s liječenjem enoksaparinom. U vrijeme propisivanja lijeka potrebno je obavijestiti bolesnike o znakovima i simptomima te ih pomno pratiti zbog kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu enoksaparina i razmotriti zamjensko liječenje (sukladno potrebi).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuje se istodobna primjena

Lijekovi koji utječu na hemostazu (vidjeti dio 4.4)

Preporučuje se da se primjena nekih lijekova koji utječu na hemostazu prekine prije uvođenja enoksaparin-natrija, osim u slučajevima u kojima je njihova primjena strogo indicirana. Ako je ova kombinacija indicirana, enoksaparin-natrij treba primjenjivati uz pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje kada je to prikladno. Među te se lijekove ubrajaju:

- sistemski salicilati, acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim dozama te NSAIL-ovi, uključujući ketorolak
- ostali trombolitici (npr. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) i antikoagulansi (vidjeti dio 4.2)

Istodobna primjena uz oprez

Sljedeći se lijekovi mogu primjenjivati zajedno s enoksaparinnatrijem uz oprez:

Ostali lijekovi koji utječu na hemostazu, kao što su:

- inhibitori agregacije trombocita, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u antiagregacijskoj dozi (kardioprotekcija), klopidogetrel, tiklopidin i antagoniste glikoproteina IIb/IIIa indicirane kod akutnog koronarnog sindroma zbog rizika od krvarenja
- dekstran 40
- sistemski glukokortikoidi

Lijekovi koji povišuju razinu kalija

Lijekovi koji povišuju razinu kalija u serumu mogu se primjenjivati istodobno s enoksaparinnatrijem uz pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dokaza da enoksaparin prolazi kroz placentarnu barijeru u ljudi tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće. Nema dostupnih podataka za prvo tromjesečje.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala dokaze fetotoksičnosti ni teratogenosti (vidjeti dio 5.3).

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da enoksaparin minimalno prolazi kroz placentu.

Enoksaparinnatrij se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako liječnik utvrdi da postoji jasna potreba.

Trudnice koje primaju enoksaparinnatrij treba pažljivo pratiti kako bi se uočili mogući znakovi krvarenja ili prekomjerne antikoagulacije te ih treba upozoriti na rizik od krvarenja. Sveukupno, podaci pokazuju da nema dokaza povećanog rizika od krvarenja, trombocitopenije i osteoporoze u odnosu na rizik u žena koje nisu trudne, osim rizika opaženog u trudnica s umjetnim srčanim zaliscima (vidjeti dio 4.4).

Ako se planira epiduralna anestezija, preporučuje se prije toga prekinuti primjenu enoksaparinnatrija (vidjeti dio 4.4).

Budući da benzilni alkohol može prodrijeti kroz posteljicu, preporučuje se upotrijebiti formulaciju koja ne sadržava benzilni alkohol.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se enoksaparin u neizmijenjenom obliku u majčino mlijeko u ljudi. Enoksaparin ili njegovi metaboliti u vrlo su maloj mjeri prelazili u mlijeko ženki štakora u laktaciji.

Oralna apsorpcija enoksaparinnatrija nije izgledna. Inhibitor se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o utjecaju enoksaparinnatrija na plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala ni na kakav učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Enoksaparinnatrij ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Enoksaparinnatrij se ocjenjivao u više od 15 000 bolesnika koji su primali enoksaparinnatrij u kliničkim ispitivanjima. To je uključivalo 1776 slučajeva profilakse DVT-a nakon ortopedskog ili abdominalnog kirurškog zahvata u bolesnika s rizikom od tromboembolijskih komplikacija, 1169 slučajeva profilakse DVT-a u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću i izuzetno ograničenom pokretljivošću, 559 slučajeva liječenja DVT-a praćenog PE-om ili bez njega, 1578 slučajeva liječenja nestabilne angine i infarkta miokarda bez Q-zupca te 10 176 slučajeva liječenja akutnog STEMI-ja.

Režim liječenja enoksaparinnatrijem koji se primjenjivao u tim kliničkim ispitivanjima razlikovao se ovisno o indikacijama. Doza enoksaparinnatrija iznosila je 4000 IU (40 mg) supkutano jedanput na dan za profilaksu DVT-a nakon kirurškog zahvata ili u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću i izuzetno ograničenom pokretljivošću. Kod liječenja DVT-a praćenog PE-om ili bez njega, bolesnici su primali enoksaparinnatrij u supkutanoj dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati ili u supkutanoj dozi od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan. U kliničkim ispitivanjima primjene za liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez Q-zupca, doza je iznosila 100 IU/kg (1 mg/kg) supkutano svakih 12 sati, dok je u kliničkom ispitivanju primjene za liječenje akutnog STEMI-ja režim liječenja enoksaparinnatrijem uključivao primjenu intravenske bolusne doze od 3000 IU (30 mg), nakon koje se primjenjivala supkutana doza od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati.

U kliničkim su ispitivanjima najčešće prijavljene nuspojave bile krvarenja, trombocitopenija i trombocitoza (vidjeti dijelove 4.4 i „Opis odabranih nuspojava“ u nastavku).

Sigurnosni profil enoksaparina za produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika koji boluju od aktivne maligne bolesti sličan je sigurnosnom profilu enoksaparina za liječenje DVT-a i PE-a.

Prijavljena je akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) povezana s liječenjem enoksaparinom (vidjeti dio 4.4.).

Tablični prikaz nuspojava

Ostale nuspojave primijećene u kliničkim ispitivanjima i prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (* označava nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet) navedene su u nastavku.

Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\leq 1/10$), često ($\leq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\leq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\leq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sustava nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

- Često: krvarenje, hemoragijska anemija*, trombocitopenija, trombocitoza
- Rijetko: eozinofilija*
- Rijetko: slučajevi imunoalergijske trombocitopenije s trombozom; u nekima od tih slučajeva tromboza je dovela do komplikacija infarkta organa ili ishemije ekstremiteta (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji imunološkog sustava

- Često: alergijska reakcija
- Rijetko: anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, uključujući šok*

Poremećaji živčanog sustava

- Često: glavobolja*

Krvožilni poremećaji

- Rijetko: hematom kralježnice* (ili neuraksijalni hematom). Te su nuspojave dovele do različitih stupnjeva neuroloških oštećenja, uključujući dugotrajnu ili trajnu paralizu (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji jetre i žuči

- Vrlo često: povišene vrijednosti jetrenih enzima (uglavnom transaminaze > 3 puta iznad gornje granice normale)
- Manje često: hepatocelularno oštećenje jetre*
- Rijetko: kolestatsko oštećenje jetre*

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- Često: urtikarija, svrbež, eritem
- Manje često: bulozni dermatitis
- Rijetko: alopecija*
- Rijetko: kožni vaskulitis*, nekroza kože* koja se obično razvija na mjestu injiciranja (tim fenomenima obično prethode purpura ili eritemski plakovi, infiltrirani i bolni). Noduli na mjestu injiciranja* (upalni noduli, koji nisu cistične tvorevine koje sadrže enoksaparin). Oni se povlače nakon nekoliko dana i ne bi trebali dovesti do prekida liječenja.
- Nepoznato: akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

- Rijetko: osteoporoza* nakon dugotrajne terapije (dulje od 3 mjeseca)

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

- Često: hematoma na mjestu injiciranja, bol na mjestu injiciranja, ostale reakcije na mjestu injiciranja (kao što su edem, krvarenje, preosjetljivost, upala, masa, bol ili reakcija)
- Manje često: lokalna nadraženost; nekroza kože na mjestu injiciranja

Pretrage

- Rijetko: hiperkalijemija* (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.)

Opis odabranih nuspojava

Krvarenja

Uključivala su velika krvarenja, prijavljena u najviše 4,2% bolesnika (kirurških bolesnika). Neki od tih slučajeva imali su smrtni ishod. U kirurških su se bolesnika komplikacije krvarenja smatrale velikima: (1) ako je krvarenje uzrokovalo značajan klinički događaj ili (2) ako je krvarenje bilo praćeno padom vrijednosti hemoglobina za ≤ 2 g/dl ili transfuzijom 2 ili više jedinica krvnih pripravaka.

Retroperitonejska i intrakranijalna krvarenja uvijek su se smatrala velikima.

Kao i kod drugih antikoagulanasa, krvarenje može nastupiti ako su prisutni s njime povezani faktori rizika poput: organskih lezija sklonih krvarenju, invazivnih postupaka ili istodobne primjene lijekova koji utječu na hemostazu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Organski sustav	Profilaksa u kirurških bolesnika	Profilaksa u medikament ozno liječenih bolesnika	Liječenje u bolesnika s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	Produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću	Liječenje u bolesnika s nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez Q-zupca	Liječenje u bolesnika s akutnim STEMI-jem
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	<i>Vrlo često:</i> krvarenje ^a <i>Rijetko:</i> retro-peritonejsko krvarenje	<i>Često:</i> krvarenje ^a	<i>Vrlo često:</i> krvarenje ^a <i>Manje često:</i> intrakranijalno krvarenje, retroperitonejsko krvarenje	<i>Često</i> ^β : krvarenje	<i>Često:</i> krvarenje ^a <i>Rijetko:</i> retroperitonejsko krvarenje	<i>Često:</i> krvarenje ^a <i>Manje često:</i> intrakranijalno krvarenje, retroperitonejsko krvarenje

^a: kao što su: hematoma, ekhimoza (osim na mjestu injiciranja), hematoma oko rane, hematurija, epistaksa i gastrointestinalno krvarenje

^β: učestalost se temelji na retrospektivnom ispitivanju na temelju registra koje uključuje 3526 bolesnika (vidjeti dio 5.1)

Trombocitopenija i tromboza (vidjeti dio 4.4 Praćenje broja trombocita)

Organski sustav	Profilaksa u kirurških bolesnika	Profilaksa u medikament ozno liječenih bolesnika	Liječenje u bolesnika s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	Produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću	Liječenje u bolesnika s nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez Q-zupca	Liječenje u bolesnika s akutnim STEMI-jem
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	<i>Vrlo često:</i> trombocitopenija ^β <i>Često:</i> trombocitopenija	<i>Manje često:</i> trombocitopenija	<i>Vrlo često:</i> trombocitopenija ^β <i>Često:</i> trombocitopenija	<i>Nepoznato:</i> trombocitopenija	<i>Manje često:</i> trombocitopenija	<i>Često:</i> trombocitopenija ^β , trombocitopenija <i>Vrlo rijetko:</i> imunoalergijska trombocitopenija

^β: Povišena razina trombocita > 400 G/l

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost enoksaparinatrija u djece nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.2).

Intravenska primjena benzilnog alkohola povezana je s ozbiljnim štetnim događajima i smrću u novorođenčadi („sindrom dahtanja“) (vidjeti dio 4.3).

Benzilni alkohol može uzrokovati toksične reakcije u dojenčadi i djece u dobi do 3 godine zbog povećanog rizika od nakupljanja (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se

omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Slučajno predoziranje enoksaparinnatrijem nakon intravenske, ekstrakorporalne ili supkutane primjene može dovesti do komplikacija u vidu krvarenja. Nije izgledno da će se enoksaparinnatrij apsorbirati nakon peroralne primjene, čak ni ako se primijene visoke doze.

Liječenje

Antikoagulacijski učinci mogu se u velikoj mjeri neutralizirati sporom intravenskom injekcijom protamina. Doza protamina ovisi o injiciranoj dozi enoksaparinnatrija; ako je enoksaparinnatrij primijenjen unutar prethodnih 8 sati, 1 mg protamina neutralizira antikoagulacijski učinak 100 IU (1 mg) enoksaparinnatrija. Ako se enoksaparinnatrij injicirao više od 8 sati prije primjene protamina ili ako se utvrdi da treba primijeniti još jednu dozu protamina, može se primijeniti infuzija 0,5 mg protamina po 100 IU (1 mg) enoksaparinnatrija. Ako je od injekcije enoksaparinnatrija prošlo 12 sati, primjena protamina možda ni neće biti potrebna. Međutim, čak i kada se primijene visoke doze protamina, anti-Xa aktivnost enoksaparinnatrija nikada se u potpunosti ne neutralizira (maksimalno 60%) (vidjeti informacije o lijeku za soli protamina).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici, heparinska skupina. ATK oznaka: B01A B05

Inhixa je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodinamički učinci

Enoksaparin je heparin niske molekulske mase, srednje vrijednosti molekulske mase od približno 4500 daltona, u kojem su antitrombotska i antikoagulacijska aktivnost standardnog heparina razdvojene. Djelatna tvar je natrijeva sol.

U pročišćenom sustavu *in vitro*, enoksaparinnatrij ostvaruje snažnu anti-Xa aktivnost (približno 100 IU/mg) i slabu anti-IIa ili antitrombinsku aktivnost (približno 28 IU/mg), uz omjer od 3,6. U tim antikoagulacijskim aktivnostima posreduje antitrombin III (ATIII), što u ljudi dovodi do antitrombotske aktivnosti.

Osim anti-Xa i anti-IIa aktivnosti, u zdravih dobrovoljaca i bolesnika te u nekliničkim modelima utvrđena su i dodatna antitrombotska i protuupalna svojstva enoksaparina.

Ona uključuju o ATIII ovisnu inhibiciju drugih faktora zgrušavanja, primjerice faktora VIIa, indukciju otpuštanja endogenog inhibitora puta tkivnog faktora (engl. *tissue factor pathway inhibitor*, TFPI), kao i smanjeno otpuštanje von Willebrandova faktora (vWF) iz krvožilnog endotela u krvotok. Poznato je da ti faktori pridonose sveukupnom antitrombotskom učinku enoksaparinnatrija.

Kada se koristi za profilaktičko liječenje, enoksaparinnatrij ne utječe značajno na aPTV. Kada se koristi za kurativno liječenje, enoksaparinnatrij može produljiti aPTV 1,5 – 2,2 puta u odnosu na kontrolno vrijeme pri vršnoj aktivnosti.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti povezane s kirurškim zahvatom

Produljena profilaksa VTE-a nakon ortopedskog kirurškog zahvata

U dvostruko slijepom ispitivanju produljene profilakse u bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu zamjene kuka, 179 bolesnika bez venske tromboembolijske bolesti, koji su prvotno (tijekom hospitalizacije) bili liječeni enoksaparinnatrijem u supkutanoj dozi od 4000 IU (40 mg), randomizirano je da nakon otpusta iz bolnice prima enoksaparinnatrij u dozi od 4000 IU (40 mg) (n=90) supkutano jedanput na dan ili placebo (n=89) tijekom 3 tjedna. Incidencija DVT-a tijekom produljene profilakse bila je značajno niža uz enoksaparinnatrij nego uz placebo, a nije prijavljen nijedan slučaj PE-a. Nije došlo do velikih krvarenja.

Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tablici.

	Enoksaparinnatrij 4000 IU (40 mg) jedanput na dan supkutano n (%)	Placebo jedanput na dan supkutano n (%)
Svi liječeni bolesnici koji su primali produljenu profilaksu	90 (100)	89 (100)
Ukupni VTE (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
• Ukupni DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimalni DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p-vrijednost naspram placeba = 0,008

[#]p-vrijednost naspram placeba = 0,537

U drugom dvostruko slijepom ispitivanju, 262 bolesnika bez VTE-a podvrgnuta kirurškom zahvatu zamjene kuka, koja su prvotno (tijekom hospitalizacije) bila liječena enoksaparinnatrijem u supkutanoj dozi od 4000 IU (40 mg), randomizirana su da nakon otpuštanja iz bolnice primaju enoksaparinnatrij u dozi od 4000 IU (40 mg) (n=131) supkutano jedanput na dan ili placebo (n=131) tijekom 3 tjedna. Slično kao i u prvom ispitivanju, incidencija VTE-a tijekom produljene profilakse bila je značajno niža uz enoksaparinnatrij nego uz placebo i za ukupni VTE (21 uz enoksaparinnatrij [16%] naspram 45 uz placebo [34,4%]; p=0,001) i za proksimalni DVT (8 uz enoksaparinnatrij [6,1%] naspram 28 uz placebo [21,4%]; p > 0,001). Nije utvrđena razlika u velikim krvarenjima između skupine liječene enoksaparinnatrijem i one koja je primala placebo.

Produljena profilaksa DVT-a nakon onkološkog kirurškog zahvata

Dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje uspoređivalo je sigurnost i djelotvornost četverotjednog i jednotjednog režima profilakse enoksaparinnatrijem u 332 bolesnika podvrgnuta elektivnom onkološkom kirurškom zahvatu u abdomenu ili zdjelici. Bolesnici su primali enoksaparinnatrij (4000 IU [40 mg] supkutano) svakodnevno tijekom 6 do 10 dana, nakon čega su bili randomizirani za primanje enoksaparinnatrija ili placeba tijekom još 21 dana. Obostrana venografija provedena je između 25. i 31. dana, ili ranije ako su se pojavili simptomi venske tromboembolije. Bolesnike se pratilo tijekom tri mjeseca. Profilaksa enoksaparinnatrijem tijekom četiri tjedna nakon onkološkog kirurškog zahvata u abdomenu ili zdjelici značajno je snizila incidenciju tromboze potvrđene venografijom u usporedbi s jednotjednom profilaksom enoksaparinnatrijem. Stopa venske tromboembolije na kraju dvostruko slijepe faze iznosila je 12,0% (n=20) u skupini koja je primala placebo te 4,8% (n=8) u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem; p=0,02. Ta je razlika bila prisutna i nakon tri mjeseca (13,8% naspram 5,5% [n=23 naspram 9], p=0,01). Nije bilo razlika u stopama krvarenja ili drugih komplikacija tijekom dvostruko slijepog razdoblja i tijekom razdoblja praćenja.

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću za koju se očekuje da će ograničiti pokretljivost

U dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju s paralelnim skupinama, enoksaparinnatrij u dozi od 2000 IU (20 mg) ili 4000 IU (40 mg) supkutano jedanput na dan uspoređivao se s placebom u profilaksi DVT-a u medikamentozno liječenih bolesnika s izuzetno ograničenom pokretljivošću tijekom akutne bolesti (što se definiralo kao duljina hodne pruge < 10 metara tijekom ≥ 3 dana). U tom

su ispitivanju sudjelovali bolesnici sa zatajenjem srca (NYHA kategorije III ili IV), akutnim respiratornim zatajenjem ili kompliciranom kroničnom respiratornom insuficijencijom te akutnom infekcijom ili akutnom reumatskom bolešću, povezanim s najmanje jednim faktorom rizika za VTE (dob $\leq$ 75 godina, rak, prethodni VTE, pretilost, varikozne vene, hormonska terapija te kronično srčano ili respiratorno zatajenje).

U ispitivanje su bila uključena ukupno 1102 bolesnika, a liječeno je njih 1073. Liječenje je trajalo 6 do 14 dana (medijan trajanja: 7 dana). Kada se primjenjivao u dozi od 4000 IU (40 mg) supkutano jedanput na dan, enoksaparinnatrij je značajno snizio incidenciju VTE-a u odnosu na placebo. Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tablici.

	Enoksaparinnatrij 2000 IU (20 mg) jedanput na dan supkutano n (%)	Enoksaparinnatrij 4000 IU (40 mg) jedanput na dan supkutano n (%)	Placebo n (%)
Svi medikamentozno liječeni bolesnici koji su primali terapiju tijekom akutne bolesti	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Ukupni VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Ukupni DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimalni DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venski tromboembolijski događaji koji su uključivali DVT, PE i smrtnu slučajevu za koje se smatralo da im je uzrok tromboembolija

*p-vrijednost u odnosu na placebo = 0,0002

Približno 3 mjeseca nakon uključivanja u ispitivanje, incidencija VTE-a i dalje je bila značajno niža u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 4000 IU (40 mg) nego u onoj koja je primala placebo. Stopa svih krvarenja i velikih krvarenja iznosila je 8,6% odnosno 1,1% u skupini koja je primala placebo, 11,7% odnosno 0,3% u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 2000 IU (20 mg) te 12,6% odnosno 1,7% u skupini koja je primala enoksaparinnatrij u dozi od 4000 IU (40 mg).

Liječenje DVT-a praćenog PE-om ili bez njega

U multicentričnom ispitivanju s paralelnim skupinama, 900 bolesnika s akutnim DVT-om donjih ekstremiteta, praćenim PE-om ili bez njega, bilo je randomizirano za bolničko liječenje (i) enoksaparinnatrijem u dozi od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) supkutano jedanput na dan, (ii) enoksaparinnatrijem u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) supkutano svakih 12 sati ili (iii) intravenskim bolusom heparina (5000 IU) nakon kojega je uslijedila kontinuirana infuzija (primijenjena radi postizanja aPTV-a od 55 do 85 sekundi). U ispitivanju je randomizirano ukupno 900 bolesnika i svi su bili liječeni. Svi su bolesnici primali i varfarinnatrij (doza se prilagođavala prema protrombinskom vremenu radi postizanja INR-a od 2,0 do 3,0), počevši 72 sata nakon početka liječenja enoksaparinnatrijem ili standardnim heparinom pa tijekom razdoblja od 90 dana. Liječenje enoksaparinnatrijem ili standardnim heparinom primjenjivalo se tijekom najmanje 5 dana i do postizanja ciljnog INR-a uz varfarinnatrij. Oba režima liječenja enoksaparinnatrijem bila su ekvivalentna liječenju standardnim heparinom s obzirom na smanjenje rizika od rekurentne venske tromboembolije (DVT-a i/ili PE-a). Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tablici.

	Enoksaparinnatrij 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan supkutano n (%)	Enoksaparinnatrij 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan supkutano n (%)	Heparin - intravenska terapija prilagođena prema aPTV-u n (%)
Svi liječeni bolesnici s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Ukupni VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Samo DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimalni DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venski tromboembolijski događaj (DVT i/ili PE)

*Intervali pouzdanosti od 95% za razlike između liječenja za ukupni VTE bili su:

- enoksaparinnatrij jedanput na dan naspram heparina (-3,0 do 3,5)
- enoksaparinnatrij svakih 12 sati naspram heparina (-4,2 do 1,7).

Stopa velikih krvarenja iznosila je 1,7% u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan, 1,3% u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan te 2,1% u skupini koja je primala heparin.

Produljeno liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću

U kliničkim ispitivanjima s ograničenim brojem bolesnika, prijavljene stope ponovljenih VTE-a u bolesnika liječenih enoksaparinom koji se primjenjuje jedanput ili dva puta dnevno tijekom 3 do 6 mjeseci izgledaju usporedivo s onima liječenih varfarinom.

Učinkovitost u stvarnom okruženju procijenjena je u kohorti od 4451 bolesnika sa simptomatskim VTE-om i aktivnom malignom bolešću iz internacionalnog registra bolesnika koji imaju VTE i druga trombotska stanja (RIETE). Ukupno 3526 bolesnika primalo je enoksaparin supkutano u razdoblju do 6 mjeseci, a 925 bolesnika supkutano je primalo tinzaparin ili dalteparin. Među 3526 bolesnika koji su liječeni enoksaparinom, 891 bolesnik liječen je s 1,5 mg/kg jedanput dnevno kao početno liječenje i produljeno liječenje u razdoblju do 6 mjeseci (samo jedanput dnevno), 1854 bolesnika primali su početni režim doziranja od 1,0 mg/kg dva puta dnevno i produljeno liječenje tijekom do 6 mjeseci (samo dva puta dnevno), a 687 bolesnika primalo je 1,0 mg/kg dva puta dnevno kao početno liječenje nakon čega je slijedilo 1,5 mg/kg jedanput dnevno (prvo dva puta dnevno, a zatim jedanput dnevno) kao produljeno liječenje u razdoblju do 6 mjeseci. Srednje trajanje liječenja do promjene režima doziranja iznosilo je 17 dana, a medijan trajanja liječenja do promjene režima doziranja iznosio je 8 dana. Nije bilo značajne razlike u stopi ponavljanja VTE-a između dviju skupina liječenja (vidjeti tablicu), pri čemu je enoksaparin zadovoljavao unaprijed određeni kriterij neinferiornosti od 1,5 (HR prilagođen relevantnim kovarijatama 0,817; 95% CI: 0,499-1,336). Nije bilo statistički značajne razlike između dviju liječenih skupina s obzirom na relativne rizike od velikog (smrtonosnog ili nesmrtonosnog) krvarenja i smrti zbog bilo kojeg uzroka (vidjeti tablicu).

Tablica. Djelotvornost i sigurnost ishoda u ispitivanju RIETECAT

Ishod	Enoksaparin N=3526	Drugi heparini niske molekulske mase N=925	Prilagođeni omjeri hazarda enoksaparin/drugi heparini niske molekulske mase [95% interval pouzdanosti]
Ponavljanje VTE-a	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817 [0,499-1,336]
Velika krvarenja	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522 [0,899-2,577]

Manja krvarenja	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881 [0,550-1,410]
Ukupna smrtnost	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974 [0,813-1,165]

U nastavku se nalazi pregled ishoda prema režimu liječenja koji je korišten u ispitivanju RIETECAT među ispitanicima koji su 6 mjeseci sudjelovali u ispitivanju:

Tablica. Ishodi nakon 6 mjeseci u bolesnika koji su završili liječenje od 6 mjeseci, prema različitim režimima doziranja

Ishod N (%) (95% CI)	Enoksaparin svi režimi doziranja	Enoksaparin – svi režimi doziranja					drugi heparini niske molekulske mase – odobreni u EU
		Enoksaparin jedanput dnevno	Enoksaparin dva puta dnevno	Enoksaparin s dva puta dnevno na jedanput dnevno	Enoksaparin s jedanput dnevno na dva puta dnevno	Enoksaparin više od jedne promjene režima	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Ponavljanje VTE-a	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Velika krvarenja (smrtonosna ili nesmrtonosna)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Klinički značajna manja krvarenja	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Smrt zbog bilo kojeg uzroka	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
Smrt povezana sa smrtonosnom plućnom embolijom ili smrtonosnim krvarenjem	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%) -	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 (2,6%) (1,1%-4,1%)
*interval pouzdanosti iznosi 95% za sve podatke							

Liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovao je 3171 bolesnik uključen u ispitivanje u akutnoj fazi nestabilne angine ili infarkta miokarda bez Q-zupca. Bolesnici su bili randomizirani da u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (100 do 325 mg jedanput na dan) primaju enoksaparin natrij u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) supkutano svakih 12 sati ili nefrakcionirani heparin u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u. Bolesnici su se morali liječiti u bolnici tijekom najmanje 2 a najviše 8 dana, do kliničke stabilizacije, postupaka revaskularizacije ili otpusta iz bolnice. Bolesnike se moralo pratiti do 30 dana. U usporedbi s heparinom, enoksaparin natrij je značajno snizio kombiniranu incidenciju angine pektoris, infarkta miokarda i smrti, uz sniženje s 19,8 na 16,6% (smanjenje relativnog rizika: 16,2%) 14. dana. To sniženje kombinirane incidencije bilo je održano nakon 30 dana (s 23,3 na 19,8%; smanjenje relativnog rizika: 15%).

Nije bilo značajnih razlika u velikim krvarenjima, iako je krvarenje na mjestu supkutanog injiciranja bilo češće.

Liječenje akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovalo je 20 479 bolesnika sa STEMI-jem koji su bili kandidati za primanje fibrinolitičke terapije. Bolesnici su bili randomizirani za primanje enoksaparinnatrija u jednokratnoj bolusnoj dozi od 3000 IU (30 mg) intravenski plus 100 IU/kg (1 mg/kg) supkutano, nakon kojih su slijedile supkutane injekcije enoksaparinnatrija u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati, ili za primanje nefrakcioniranog heparina u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u tijekom 48 sati. Svi su bolesnici primali i acetilsalicilatnu kiselinu tijekom najmanje 30 dana. Strategija doziranja enoksaparinnatrija bila je prilagođena u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i starijih bolesnika u dobi od najmanje 75 godina. Supkutane injekcije enoksaparinnatrija primjenjivale su se do otpusta iz bolnice ili tijekom najviše osam dana (što god je nastupilo prvo).

4716 bolesnika podvrgnuto je perkutanoj koronarnoj intervenciji uz primjenu antitrombotske potpore zaslijepljenim ispitivanim lijekom. Dakle, u bolesnika koji su primali enoksaparinnatrij PCI je proveden uz primjenu enoksaparinnatrija (bez prelaska na drugi lijek) prema režimu utvrđenom u prethodnim ispitivanjima, tj. bez dodatne doze ako je posljednja supkutana doza primijenjena manje od 8 sati prije napuhavanja balona, odnosno uz intravensku bolusnu dozu enoksaparinnatrija od 30 IU/kg (0,3 mg/kg) ako je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona.

U usporedbi s nefrakcioniranim heparinom, enoksaparinnatrij je značajno snizio incidenciju primarne mjere ishoda, koja je objedinjavala smrt zbog bilo kojeg uzroka ili ponovljeni infarkt miokarda unutar prvih 30 dana nakon randomizacije (9,9% u skupini koja je primala enoksaparinnatrij u usporedbi s 12,0% u skupini koja je primala nefrakcionirani heparin), uz smanjenje relativnog rizika za 17% ($p < 0,001$).

Terapijska korist enoksaparinnatrija, koja je primijećena kod niza ishoda djelotvornosti, nastupila je nakon 48 sati, kada je zabilježeno smanjenje relativnog rizika od ponovljenog infarkta miokarda za 35% u usporedbi s liječenjem nefrakcioniranim heparinom ($p < 0,001$).

Povoljan učinak enoksaparinnatrija na primarnu mjeru ishoda bio je dosljedan u svim ključnim podskupinama, uključujući podskupine prema dobi, spolu, mjestu infarkta, šećernoj bolesti u anamnezi, infarktu miokarda u anamnezi, vrsti primijenjenog fibrinolitika i vremenu do liječenja ispitivanim lijekom.

Primijećena je značajna terapijska korist enoksaparinnatrija u usporedbi s nefrakcioniranim heparinom u bolesnika podvrgnutih perkutanoj koronarnoj intervenciji unutar 30 dana nakon randomizacije (smanjenje relativnog rizika za 23%) ili medikamentoznom liječenju (smanjenje relativnog rizika za 15%; $p=0,27$ za interakciju).

Stopa kompozitne mjere ishoda, koja je uključivala smrt, ponovljeni infarkt miokarda ili intrakranijalno krvarenje (mjerilo neto kliničke koristi), nakon 30 dana bila je značajno niža ($p < 0,0001$) u skupini koja je primala enoksaparinnatrij (10,1%) nego u onoj liječenoj heparinom (12,2%), što predstavlja smanjenje relativnog rizika za 17% u korist liječenja enoksaparinnatrijem. Incidencija velikih krvarenja nakon 30 dana bila je značajno viša ($p < 0,0001$) u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem (2,1%) nego u onoj koja je primala heparin (1,4%). Incidencija gastrointestinalnog krvarenja bila je viša u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem (0,5%) nego u onoj koja je primala heparin (0,1%), dok je incidencija intrakranijalnog krvarenja bila slična u obje skupine (0,8% uz enoksaparinnatrij naspram 0,7% uz heparin).

Povoljan učinak enoksaparinnatrija na primarnu mjeru ishoda primijećen tijekom prvih 30 dana održao se tijekom 12-mjesečnog razdoblja praćenja.

Oštećenje funkcije jetre

Prema podacima iz literature, čini se da je primjena enoksaparinnatrija u dozi od 4000 IU (40 mg) u bolesnika s cirozom (Child-Pugh stadij B-C) sigurna i učinkovita za sprječavanje tromboze portalne vene. Treba napomenuti da ispitivanja literature mogu imati ograničenja. Potreban je oprez u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije jer u tih bolesnika postoji povećana mogućnost krvarenja (vidjeti dio 4.4), a nisu provedena formalna ispitivanja utvrđivanja doze u bolesnika s cirozom (Child-Pugh stadij A, B i C).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opće značajke

Farmakokinetički parametri enoksaparinnatrija prvenstveno su se ocjenjivali s obzirom na vremensku krivulju plazmatske anti-Xa aktivnosti, kao i anti-IIa aktivnosti, pri preporučenim rasponima doza nakon jednokratne i ponovljene supkutane primjene te nakon jednokratne intravenske primjene. Anti-Xa i anti-IIa farmakokinetička aktivnost kvantificirala se uz pomoć validiranih amidolitičkih metoda.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost enoksaparinnatrija nakon supkutane injekcije, na temelju anti-Xa aktivnosti, iznosi gotovo 100%.

Mogu se koristiti različite doze i formulacije te režimi doziranja.

Srednja vrijednost vršne plazmatske anti-Xa aktivnosti primjećuje se 3 do 5 sati nakon supkutane injekcije, a iznosi približno 0,2, 0,4, 1,0 odnosno 1,3 anti-Xa IU/ml nakon jednokratne supkutane primjene doze od 2000 IU (20 mg), 4000 IU (40 mg), 100 IU/kg (1 mg/kg) odnosno 150 IU/kg (1,5 mg/kg).

Intravenska bolusna doza od 3000 IU (30 mg) i neposredno zatim supkutane doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati dovele su do početne vršne anti-Xa aktivnosti od 1,16 IU/ml (n=16) i prosječne izloženosti koja je iznosila 88% razine u stanju dinamičke ravnoteže. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se drugog dana liječenja.

Nakon ponovljene supkutane primjene doze od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan i 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan u zdravih dobrovoljaca, stanje dinamičke ravnoteže postiže se 2. dana, uz prosječan omjer izloženosti koji je približno 15% veći nego nakon jednokratne doze. Nakon ponovljene supkutane primjene doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan, stanje dinamičke ravnoteže postiže se između 3. i 4. dana, uz srednju vrijednost izloženosti koja je približno 65% veća nego nakon jednokratne doze te srednju vrijednost najviše i najniže anti-Xa aktivnosti od približno 1,2 odnosno 0,52 IU/ml.

Injekcijski volumen i koncentracija doze u rasponu od 100 do 200 mg/ml ne utječu na farmakokinetičke parametre u zdravih dobrovoljaca.

Čini se da je farmakokinetika enoksaparinnatrija linearna u svim preporučenim rasponima doza. Intraindividualna i interindividualna varijabilnost je niska. Nakon ponovljene supkutane primjene ne dolazi do nakupljanja.

Plazmatska anti-IIa aktivnost nakon supkutane primjene približno je desetostruko niža nego anti-Xa aktivnost. Srednja vrijednost vršne anti-IIa aktivnosti bilježi se približno 3 do 4 sata nakon supkutane injekcije te doseže vrijednosti od 0,13 IU/ml i 0,19 IU/ml nakon ponovljene primjene doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan odnosno 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan.

Distribucija

Volumen distribucije anti-Xa aktivnosti enoksaparinnatrija iznosi približno 4,3 litre i gotovo je jednak volumenu krvi.

Biotransformacija

Enoksaparinnatrij se prvenstveno metabolizira u jetri procesima desulfatacije i/ili depolimerizacije, kojima se razgrađuje na elemente manje molekulske mase i uvelike smanjene biološke aktivnosti.

Eliminacija

Enoksaparinnatrij je tvar s niskom stopom klirensa; srednja vrijednost plazmatskog klirensa anti-Xa aktivnosti nakon 6-satne intravenske infuzije doze od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) iznosi 0,74 l/h.

Čini se da je eliminacija jednofazna, a poluvijek se kreće u rasponu od približno 5 sati nakon jednokratne supkutane doze do približno 7 sati nakon ponovljene primjene.

Bubrežni klirens aktivnih fragmenata predstavlja približno 10% primijenjene doze, dok na ukupno izlučivanje aktivnih i neaktivnih fragmenata putem bubrega otpada približno 40% doze.

Posebne populacije

Starije osobe

Prema rezultatima populacijske farmakokinetičke analize, kinetički profil enoksaparinnatrija ne razlikuje se između starijih i mlađih ispitanika ako je bubrežna funkcija normalna. Međutim, poznato je da se bubrežna funkcija smanjuje s porastom dobi, pa eliminacija enoksaparinnatrija može biti smanjena u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju provedenom u bolesnika s uznapredovalom cirozom liječenih enoksaparinnatrijem u dozi od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan, smanjenje vršne anti-Xa aktivnosti bilo je povezano s povećanjem težine oštećenja jetrene funkcije (koja se ocjenjivala prema Child-Pugh klasifikaciji). To se smanjenje prvenstveno pripisalo padu razine ATIII kao posljedici smanjene sinteze ATIII u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Oštećenje funkcije bubrega

Primijećen je linearan odnos između plazmatskog klirensa anti-Xa aktivnosti i klirensa kreatinina u stanju dinamičke ravnoteže, što upućuje na smanjen klirens enoksaparinnatrija u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Izloženost anti-Xa aktivnosti, izražena kao AUC, u stanju dinamičke ravnoteže neznatno je povišena kod blagog (klirens kreatinina: 50 – 80 ml/min) i umjerenog (klirens kreatinina: 30 – 50 ml/min) oštećenja bubrežne funkcije nakon ponovljene supkutane primjene doze od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min), AUC u stanju dinamičke ravnoteže značajno je povišen za prosječno 65% nakon ponovljene supkutane primjene doze od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.2).

Hemodijaliza

Nakon jednokratne intravenske doze od 25 IU (0,25 mg/kg), 50 IU (0,50 mg/kg) ili 100 IU/kg (1,0 mg/kg), farmakokinetika enoksaparinnatrija činila se sličnom onoj u kontrolnoj skupini, ali je AUC bio dvostruko viši nego u kontrolnoj skupini.

Tjelesna težina

Nakon ponovljene primjene supkutane doze od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan, srednja vrijednost AUC-a anti-Xa aktivnosti u stanju dinamičke ravnoteže bila je neznatno viša u pretilih zdravih dobrovoljaca (ITM: 30 – 48 kg/m²) nego u nepretimih kontrolnih ispitanika, dok vršna plazmatska anti-Xa aktivnost nije bila povećana. Klirens prilagođen prema tjelesnoj težini u pretilih ispitanika manji je kod supkutane primjene.

Kod primjene doza koje nisu bile prilagođene prema tjelesnoj težini, nakon jednokratne supkutane doze od 4000 IU (40 mg) utvrđeno je da je izloženost anti-Xa aktivnosti bila 52% veća kod žena niske tjelesne težine (< 45 kg) i 27% veća kod muškaraca niske tjelesne težine (< 57 kg) u usporedbi s kontrolnim ispitanicima normalne tjelesne težine (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Nisu primijećene farmakokinetičke interakcije između enoksaparinnatrija i trombolitika pri njihovoj istodobnoj primjeni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Osim antikoagulacijskih učinaka enoksaparinnatrija, nije bilo dokaza nuspojava pri dozi od 15 mg/kg na dan u 13-tjednom ispitivanju toksičnosti supkutane primjene ni u štakora ni u pasa, te pri dozi od 10 mg/kg na dan u 26-tjednom ispitivanju toksičnosti supkutane i intravenske primjene ni u štakora ni u majmuna.

Enoksaparinnatrij nije pokazao mutageno djelovanje u testovima *in vitro*, uključujući Amesov test i test mutacija na mišjim stanicama limfoma, kao ni klastogeno djelovanje u testu kromosomskih aberacija na ljudskim limfocitima *in vitro* i testu kromosomskih aberacija na stanicama koštane srži štakora *in vivo*.

Ispitivanja provedena na skotnim ženkama štakora i kunića pri supkutanim dozama enoksaparinnatrija do 30 mg/kg/dan nisu otkrila dokaze teratogenih učinaka ni fetotoksičnosti. Utvrđeno je da enoksaparinnatrij ne utječe na plodnost ni reproduktivnu sposobnost mužjaka i ženki štakora pri supkutanim dozama do 20 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Benzilni alkohol
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Supkutana injekcija

Ne miješati s drugim lijekovima.

Intravenska (bolusna) injekcija (samo za akutni STEMI)

Ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon prvog otvaranja

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazane su tijekom 28 dana pri 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, jednom kad se otvori, lijek se može čuvati maksimalno 28 dana na temperaturi ispod 25 °C. Ostala vremena čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

Nakon razrjeđivanja otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom otopinom glukoze za injekciju.

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazane su tijekom 8 sati pri 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja isključuje rizik od kontaminacije mikrobima, lijek se mora upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, ostala vremena i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.

Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja i razrjeđivanja lijeka pogledajte dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

3 ml otopine u bočici od prozirnog, bezbojnog stakla tipa I, s gumenim čepom i bijelim zatvaračem od aluminijske i plastike u kartonskoj kutiji.

Pakiranja od 1 bočice koja sadrži 3 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Enoksaparin natrij može se sigurno primijeniti s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekcije (vidjeti dio 4.2).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1132/071

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15/09/2016
Datum posljednje obnove odobrenja: 26/08/2021

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml otopina za injekciju u višedoznom spremniku

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 50 000 IU anti-Xa aktivnosti enoksaparinnatrija (što odgovara 500 mg) u 5,0 ml vode za injekcije.

Jedan ml sadrži 10 000 IU (100 mg) enoksaparinnatrija.

Enoksaparinnatrij je biološka tvar koja se dobiva alkalnom depolimerizacijom benzilnog estera heparina dobivenog iz sluznice svinjskog crijeva.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Benzilni alkohol (75 mg u 5,0 ml)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

Bistra, bezbojna do blijedožuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Inhixa indiciran je u odraslih za:

- profilaksu venske tromboembolijske bolesti u umjereno rizičnih i visokorizičnih kirurških bolesnika, osobito onih koji se podvrgavaju ortopedskim ili općim kirurškim zahvatima, uključujući onkološke kirurške zahvate
- profilaksu venske tromboembolijske bolesti u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću (kao što su akutno zatajenje srca, respiratorna insuficijencija, teške infekcije ili reumatske bolesti) i smanjenom pokretljivošću u kojih je povećan rizik od venske tromboembolije (VTE).
- liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), osim PE-a koji će vjerojatno zahtijevati trombolitičko liječenje ili kirurški zahvat
- produljeno liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću.
- sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize
- akutni koronarni sindrom:
 - liječenje nestabilne angine pectoris i infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta (engl. *non-ST segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI), u kombinaciji s peroralnom primjenom acetilsalicilatne kiseline
 - liječenje akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta (engl. *ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI), uključujući bolesnike koji će se liječiti medikamentozno ili koji će naknadno biti podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (engl. *percutaneous coronary intervention*, PCI)

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti u umjereno rizičnih i visokorizičnih kirurških bolesnika

Tromboembolijski rizik za pojedinog bolesnika može se procijeniti korištenjem validiranog modela stratifikacije rizika.

- U bolesnika s umjerenim rizikom od tromboembolije preporučena doza enoksaparinnatrija je 2000 IU (20 mg) jedanput na dan supkutanom injekcijom. Uvođenje enoksaparinnatrija u dozi od 2000 IU (20 mg) 2 sata prije kirurškog zahvata pokazalo se učinkovitim i sigurnim kod umjereno rizičnih kirurških zahvata.
U umjereno rizičnih bolesnika liječenje enoksaparinnatrijem treba održavati tijekom najmanje 7 - 10 dana, neovisno o statusu oporavka (npr. pokretljivosti). Profilaksu treba nastaviti sve dok bolesnik više ne bude značajno smanjeno pokretan.
- U bolesnika s visokim rizikom od tromboembolije preporučena doza enoksaparinnatrija je 4000 IU (40 mg) jedanput na dan supkutanom injekcijom, a primjenu bi po mogućnosti trebalo započeti 12 sati prije operacije. Ako je potrebno započeti profilaksu enoksaparinnatrijem više od 12 sati prije operacije (npr. u visokorizičnih bolesnika koji čekaju na odgođen ortopedski kirurški zahvat), posljednja se injekcija mora primijeniti najmanje 12 sati prije kirurškog zahvata, a sljedeća 12 sati nakon njega.
 - Za bolesnike koji se podvrgavaju velikom ortopedskom kirurškom zahvatu preporučuje se produljena tromboprofilaksa u trajanju do 5 tjedana.
 - Za bolesnike s visokim rizikom od venske tromboembolije (VTE) koji se podvrgavaju onkološkom kirurškom zahvatu u abdomenu ili zdjelici preporučuje se produljena tromboprofilaksa u trajanju do 4 tjedna.

Profilaksa venske tromboembolije u medikamentozno liječenih bolesnika

Preporučena doza enoksaparinnatrija je 4000 IU (40 mg) jedanput na dan supkutanom injekcijom. Liječenje enoksaparinnatrijem propisuje se na najmanje 6 do 14 dana, neovisno o statusu oporavka (npr. pokretljivosti). Nije utvrđena korist liječenja duljeg od 14 dana.

Liječenje DVT-a i PE-a

Enoksaparinnatrij se može primijeniti supkutano kao jedna injekcija dnevno od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) ili kao dvije injekcije dnevno od 100 IU/kg (1 mg/kg).

Režim doziranja treba odabrati liječnik na temelju individualne ocjene koja uključuje procjenu tromboembolijskog rizika i rizika od krvarenja. Režim doziranja od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan treba koristiti u bolesnika bez komplikacija u kojih je rizik od ponovne pojave VTE-a nizak. Režim doziranja od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan treba koristiti u svih ostalih bolesnika, kao što su pretili bolesnici, bolesnici sa simptomatskim PE-om, rakom, rekurentnim VTE-om ili proksimalnom trombozom (trombozom ilijačne vene).

Liječenje enoksaparinnatrijem u prosjeku se propisuje na 10 dana. Kada je to prikladno, treba uvesti liječenje oralnim antikoagulansima (vidjeti odlomak „Prelazak s enoksaparinnatrija na oralne antikoagulanse i obratno” na kraju dijela 4.2).

U produljenom liječenju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevenciji njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću liječnici moraju pažljivo procijeniti individualne rizike od tromboembolije i krvarenja u bolesnika.

Preporučena doza od 100 IU/kg (1 mg/kg) primjenjuje se dvaput na dan supkutanom injekcijom tijekom 5 do 10 dana nakon čega slijedi doza od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan supkutanom injekcijom u trajanju do 6 mjeseci. Nakon 6 mjeseci liječenja potrebno je ponovno procijeniti korist kontinuiranog liječenja antikoagulansima.

Sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka tijekom hemodijalize

Preporučena doza je 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinnatrija.

U bolesnika s visokim rizikom od krvarenja, dozu treba smanjiti na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) kod dvostrukog žilnog pristupa ili 75 IU/kg (0,75 mg/kg) kod jednostrukog žilnog pristupa.

Tijekom hemodijalize, enoksaparinnatrij treba injicirati kroz arterijsku liniju sustava za dijalizu na početku postupka dijalize. Učinak te doze obično je dovoljan za 4-satnu dijalizu; međutim, ako se utvrde fibrinski prstenovi, npr. nakon dijalize koja traje dulje nego što je uobičajeno, može se primijeniti dodatna doza od 50 do 100 IU/kg (0,5 do 1 mg/kg).

Nema dostupnih podataka o bolesnicima u kojih se enoksaparinnatrij primjenjuje za profilaksu ili liječenje i tijekom postupaka hemodijalize.

Akutni koronarni sindrom: liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja te liječenje akutnog STEMI-ja

- Za liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja, preporučena doza enoksaparinnatrija je 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati supkutanom injekcijom, u kombinaciji s antitrombocitnom terapijom. Liječenje treba održavati tijekom najmanje 2 dana i nastaviti do kliničke stabilizacije. Liječenje obično traje 2 do 8 dana.
Primjena acetilsalicilatne kiseline preporučuje se za sve bolesnike koji nemaju kontraindikacija, uz početnu peroralnu udarnu dozu od 150 do 300 mg (u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni acetilsalicilatnom kiselinom) i dugoročnu terapiju održavanja dozom od 75 do 325 mg/dan, neovisno o strategiji liječenja.
- Za liječenje akutnog STEMI-ja, preporučena doza enoksaparinnatrija je jednokratni intravenski bolus od 3000 IU (30 mg) plus supkutana doza od 100 IU/kg (1 mg/kg), nakon koje slijedi supkutana primjena doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati (najviše 10 000 IU (100 mg) za svaku od prve dvije supkutane doze). Potrebno je istodobno primjenjivati i odgovarajuću antitrombocitnu terapiju, poput peroralne primjene acetilsalicilatne kiseline (75 do 325 mg jedanput na dan), ako nije kontraindicirana. Preporučeno trajanje liječenja je 8 dana ili do otpuštanja iz bolnice, što god nastupi prije. Kada se primjenjuje u kombinaciji s trombolitikom (neovisno o tome je li specifičan za fibrin ili ne), enoksaparinnatrij treba primijeniti u razdoblju od 15 minuta prije do 30 minuta nakon početka fibrinolitičke terapije.
 - Za doziranje u bolesnika u dobi od ≤ 75 godina, vidjeti odlomak „Starije osobe”.
 - U bolesnika koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji, ako je posljednja supkutana doza enoksaparinnatrija primijenjena manje od 8 sati prije napuhavanja balona, nije potrebna dodatna doza. Ako je posljednja supkutana injekcija primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona, treba primijeniti intravensku bolusnu dozu enoksaparinnatrija od 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost enoksaparinnatrija u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Kod svih indikacija osim STEMI-ja nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika, osim ako im je narušena bubrežna funkcija (vidjeti odlomak „Oštećenje funkcije bubrega” u nastavku i dio 4.4). Za liječenje akutnog STEMI-ja u starijih bolesnika u dobi od ≤ 75 godina ne smije se primijeniti početna intravenska bolusna doza. Primjenu treba započeti supkutanom dozom od 75 IU/kg (0,75 mg/kg) svakih 12 sati (najviše 7500 IU [75 mg] samo za svaku od prve dvije supkutane doze, nakon kojih se liječenje nastavlja supkutanom dozama od 75 IU/kg [0,75 mg/kg]). Za doziranje u starijih bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije vidjeti odlomak „Oštećenje funkcije bubrega” u nastavku i dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2) i stoga je u tih bolesnika potreban oprez (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Teško oštećenje funkcije bubrega

Enoksaparinnatrij se ne preporučuje za bolesnike u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (klirens kreatinina < 15 ml/min) zbog nedovoljno podataka o primjeni u toj populaciji kod svih indikacija osim sprječavanja nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize.

Tablica za doziranje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina: 15 – 30 ml/min)

<u>Indikacija</u>	<u>Režim doziranja</u>
Profilaksa venske tromboembolijske bolesti	2000 IU (20 mg) supkutano jedanput na dan
Liječenje DVT-a i PE-a	100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano jedanput na dan
Produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću	100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine s.c. jedanput na dan
Liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja	100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano jedanput na dan
Liječenje akutnog STEMI-ja (bolesnici mlađi od 75 godina)	1 x 3000 IU (30 mg) intravenskim bolusom plus 100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano, a zatim 100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano svaka 24 sata
Liječenje akutnog STEMI-ja (bolesnici stariji od 75 godina)	Bez početne intravenske bolusne doze, 100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano, a zatim 100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano svaka 24 sata

Preporučene prilagodbe doze ne odnose se na primjenu kod hemodijalize.

Umjereno i blago oštećenje funkcije bubrega

Iako se ne preporučuje prilagođavanje doze u bolesnika s umjerenim (klirens kreatinina: 30 – 50 ml/min) i blagim (klirens kreatinina: 50 – 80 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje.

Inhixa višedozna bočica sadržava benzilni alkohol te se ne smije upotrebljavati u novorođenčadi i nedonoščadi (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Lijek Inhixa nije indiciran za intramuskularnu primjenu i ne smije se primijenjivati tim putem.

Za profilaksu venske tromboembolijske bolesti nakon kirurškog zahvata, liječenje DVT-a i PE-a, produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću, te liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja, enoksaparinnatrij treba primjenjivati supkutanom injekcijom.

- Kod akutnog STEMI-ja, liječenje treba započeti jednokratnom intravenskom bolusnom injekcijom, nakon koje se odmah primjenjuje supkutana injekcija.
- Za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize, enoksaparinnatrij se primjenjuje kroz arterijsku liniju sustava za dijalizu.

Kada se koriste višedozne bočice, preporučuje se uporaba tuberkulinske štrcaljke ili njezina ekvivalenta, kako bi se osiguralo izvlačenje odgovarajućeg volumena lijeka.

Tehnika supkutanog injiciranja

Poželjno je primijeniti injekciju dok je bolesnik u ležećem položaju. Enoksaparinnatrij se primjenjuje dubokom supkutanom injekcijom.

Kod uporabe napunjenih štrcaljki mjehurić zraka se ne smije uklanjati iz štrcaljke prije primjene injekcije kako ne bi došlo do gubitka lijeka. Kada količinu lijeka koja će se injicirati morate prilagoditi prema tjelesnoj težini bolesnika, upotrijebite formulaciju u građiranoj napunjenoj štrcaljki i prilagodite volumen izbacivanjem viška prije injekcije. U nekim slučajevima zbog oznaka na štrcaljki neće biti moguće prilagoditi volumen na točnu dozu, pa ga u tom slučaju treba zaokružiti na sljedeću najbližu oznaku.

Lijek treba primjenjivati u anterolateralnu ili posterolateralnu stijenku abdomena, naizmjenice na lijevu i desnu stranu.

Iglu treba uvesti cijelom dužinom vertikalno u kožni nabor, koji treba nježno držati palcem i kažiprstom. Kožni nabor se ne smije otpustiti sve do završetka injekcije. Mjesto injiciranja ne smije se trljati nakon primjene.

Intravenska (bolusna) injekcija (samo za akutni STEMI)

Kod akutnog STEMI-ja, liječenje treba započeti jednokratnom intravenskom bolusnom injekcijom, nakon koje se odmah primjenjuje supkutana injekcija.

Za intravensku se injekciju može upotrijebiti višedozna bočica ili napunjena štrcaljka.

Enoksaparinnatrij treba primijeniti kroz intravensku liniju. Ne smije se miješati ni primjenjivati istodobno s drugim lijekovima. Da bi se izbjeglo potencijalno miješanje enoksaparinnatrija s drugim lijekovima, odabrani intravenski pristup treba isprati dostatnom količinom otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za infuziju ili 5 %-tne vodene otopine glukoze za injekciju prije i nakon intravenske bolusne primjene enoksaparinnatrija kako bi se uklonili tragovi lijekova s otvora intravenske linije (porta). Enoksaparinnatrij se može sigurno primjenjivati zajedno s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za infuziju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekcije.

Početna bolusna doza od 3000 IU (30 mg)

Za početnu bolusnu dozu od 3000 IU (30 mg), kod primjene enoksaparinnatrija u građiranoj napunjenoj štrcaljki izbacite višak volumena tako da u njoj ostane samo 3000 IU (30 mg) lijeka. Dozu od 3000 IU (30 mg) tada možete injicirati izravno u intravensku liniju.

Dodatna bolusna doza za PCI kada je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona

U bolesnika koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji potrebno je primijeniti dodatnu intravensku bolusnu dozu od 30 IU/kg (0,3 mg/kg) ako je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona.

Da bi se osigurala točnost malog volumena koji treba injicirati, preporučuje se razrijediti lijek do 300 IU/ml (3 mg/ml).

Da bi se dobila otopina od 300 IU/ml (3 mg/ml) kada se koristi napunjena štrcaljka sa 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrija, preporučuje se upotrijebiti infuzijsku vrećicu volumena 50 ml (npr. s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za infuziju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekcije) na sljedeći način:

Štrcaljkom izvući 30 ml otopine iz infuzijske vrećice i baciti. Injicirati sav sadržaj napunjene štrcaljke sa 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrija u 20 ml otopine koja je preostala u vrećici. Nježno promiješati sadržaj vrećice. Zatim štrcaljkom izvući potreban volumen razrijeđene otopine za primjenu u intravensku liniju.

Nakon završetka razrjeđivanja, volumen koji treba injicirati može se izračunati korištenjem sljedeće jednadžbe [volumen razrijeđene otopine (ml) = bolesnikova tjelesna težina (kg) x 0,1] ili tablice u nastavku. Razrjeđivanje se preporučuje provesti neposredno prije primjene.

Volumen koji treba injicirati kroz intravensku liniju nakon završetka razrjeđivanja do koncentracije od 300 IU (3 mg)/ml

Tjelesna težina	Potrebna doza 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		Volumen koji treba injicirati nakon razrjeđivanja do konačne koncentracije od 300 IU(3 mg)/ml
[kg]	IU	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injekcija u arterijsku liniju

Primjenjuje se kroz arterijsku liniju sustava za dijalizu radi sprječavanja nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize.

Prelazak s enoksaparinnatrija na oralne antikoagulanse i obratno

Prelazak s enoksaparinnatrija na antagoniste vitamina K i obratno

Kliničko praćenje i laboratorijske pretrage (protrombinsko vrijeme izraženo kao internacionalni normalizirani omjer [engl. *International Normalised Ratio*, INR] moraju se intenzivirati radi praćenja učinka antagonista vitamina K.

Budući da je potrebno određeno vrijeme da antagonist vitamina K postigne svoj maksimalan učinak, liječenje enoksaparinnatrijem treba nastaviti u stalnoj dozi onoliko dugo koliko je potrebno da se INR održi unutar željenog terapijskog raspona za određenu indikaciju u dva uzastopna testa.

U bolesnika koji trenutno primaju antagonist vitamina K, njegovu primjenu treba prekinuti, a prvu dozu enoksaparinnatrija primijeniti kada INR padne ispod ciljnog terapijskog raspona.

Prelazak s enoksaparinnatrija na direktne oralne antikoagulanse (DOAK) i obratno

U bolesnika koji trenutno primaju enoksaparinnatrij, njegovu primjenu treba prekinuti, a primjenu DOAK-a započeti 0 do 2 sata prije nego što je trebala biti primijenjena sljedeća doza enoksaparinnatrija, u skladu s informacijama iz sažetka opisa svojstava lijeka za DOAK.

U bolesnika koji trenutno primaju DOAK, prvu dozu enoksaparinnatrija treba primijeniti u vrijeme kada je bolesnik trebao uzeti sljedeću dozu DOAK-a.

Primjena kod spinalne/epiduralne anestezije ili lumbalne punkcije

Ako liječnik odluči primijeniti antikoagulaciju kod epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili lumbalne punkcije, preporučuje se pažljivo neurološko praćenje zbog rizika od neuraksijalnih hematoma (vidjeti dio 4.4).

Pri dozama koje se koriste za profilaksu

Između posljednje injekcije enoksaparinnatrija u profilaktičkim dozama i uvođenja igle ili katetera mora proći razdoblje od najmanje 12 sati bez ikakvih uboda.

Kada se koriste kontinuirane tehnike, prije uklanjanja katetera također mora proći najmanje 12 sati. U bolesnika s klirensom kreatinina od 15 do 30 ml/min, razmotrite udvostručenje vremena do uboda/uvođenja ili uklanjanja katetera na najmanje 24 sata.

Uvođenje enoksaparinnatrija u dozi od 2000 IU (20 mg) 2 sata prije operacije nije kompatibilno s neuraksijalnom anestezijom.

Pri dozama koje se koriste za liječenje

Između posljednje injekcije enoksaparinnatrija u terapijskim dozama i uvođenja igle ili katetera mora proći razdoblje od najmanje 24 sata bez ikakvih uboda (vidjeti i dio 4.3).

Kada se koriste kontinuirane tehnike, prije uklanjanja katetera također moraju proći najmanje 24 sata. U bolesnika s klirensom kreatinina od 15 do 30 ml/min, razmotrite udvostručenje vremena do uboda/uvođenja ili uklanjanja katetera na najmanje 48 sati.

Bolesnici koji primaju dvije doze na dan (tj. 75 IU/kg [0,75 mg/kg] dvaput na dan ili 100 IU/kg [1 mg/kg] dvaput na dan) trebaju preskočiti drugu dozu enoksaparinnatrija kako bi se omogućio dovoljan vremenski razmak prije uvođenja ili uklanjanja katetera.

Razine aktivnosti anti-Xa i dalje su mjerljive u tim vremenskim točkama, pa navedeni vremenski razmaci nisu jamstvo da će se izbjeći neuraksijalni hematom.

Isto tako, razmislite o tome da ne primijenite enoksaparinnatrij najmanje 4 sata nakon spinalne/epiduralne punkcije ili uklanjanja katetera. Vremenski razmak mora se temeljiti na ocjeni koristi i rizika, uzimajući u obzir i rizik od tromboze i rizik od krvarenja u kontekstu postupka i bolesnikovih faktora rizika.

4.3 Kontraindikacije

Enoksaparinnatrij je kontraindiciran u bolesnika sa:

- preosjetljivošću na enoksaparinnatrij, heparin ili njegove derivate, uključujući druge heparine niske molekulske mase, benzilni alkohol ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- anamnezom imunološki posredovane heparinom izazvane trombocitopenije (HIT) u prethodnih 100 dana ili prisutnošću cirkulirajućih protutijela (vidjeti i dio 4.4)
- aktivnim klinički značajnim krvarenjem i stanjima kod kojih postoji visok rizik od krvarenja, uključujući nedavno pretrpljen hemoragijski moždani udar, gastrointestinalni ulkus, prisutnost zloćudne novotvorine kod koje postoji visok rizik od krvarenja, nedavno proveden kirurški zahvat na mozgu, kralježnici ili očima, poznate ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, krvožilne aneurizme ili značajne intraspinalne ili intracerebralne krvožilne abnormalnosti
- spinalnom ili epiduralnom anestezijom ili lokoregionalnom anestezijom kada je enoksaparinnatrij primijenjen za liječenje unutar prethodna 24 sata (vidjeti dio 4.4)

Zbog sadržaja benzilnog alkohola (vidjeti dio 6.1) formulacija enoksaparinnatrija u višedoznoj bočici ne smije se dati novorođenčadi ili nedonoščadi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Heparini niske molekulske mase su biološki lijekovi. Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Općenito

Enoksaparinnatrij i drugi heparini niske molekulske mase ne mogu se međusobno zamjenjivati (jedinicu za jedinicu). Ti se lijekovi razlikuju prema načinu proizvodnje, molekulskoj masi, specifičnoj anti-Xa i anti-IIa aktivnosti, jedinicama, dozama te kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti. To dovodi do razlika u farmakokinetici i povezanim biološkim aktivnostima (npr. antitrombinskoj aktivnosti i trombocitnim interakcijama). Stoga se pažljivo moraju razmotriti i slijediti upute za primjenu specifične za svaki pojedini lijek.

Heparinom izazvana trombocitopenija (HIT) u anamnezi (> 100 dana)

Primjena enoksaparinnatrija kontraindicirana je u bolesnika koji u anamnezi imaju imunološki posredovan HIT unutar prethodnih 100 dana ili prisutnost cirkulirajućih protutijela (vidjeti dio 4.3). Cirkulirajuća protutijela mogu biti prisutna tijekom nekoliko godina.

Enoksaparinnatrij se mora primjenjivati uz osobit oprez u bolesnika koji u anamnezi (> 100 dana) imaju heparinom izazvanu trombocitopeniju bez cirkulirajućih protutijela. Odluka o primjeni enoksaparinnatrija u takvom slučaju smije se donijeti tek nakon pažljive ocjene koristi i rizika te razmatranja drugih mogućih neheparinskih terapija (npr. danaparoidnatrija ili lepirudina).

Praćenje broja trombocita

U bolesnika s brojem trombocita ispod 80 G/L koji boluju od maligne bolesti, antikoagulacijska terapija može se razmotriti od slučaja do slučaja i preporučuje se pažljivo praćenje.

Rizik od HIT-a posredovanog protutijelima postoji i kod heparina niske molekulske mase. Ako dođe do trombocitopenije, ona obično nastupa između 5. i 21. dana nakon početka liječenja enoksaparinnatrijem.

Rizik od HIT-a veći je u poslijeoperacijskih bolesnika, i to prvenstveno nakon kirurških zahvata na srcu, te u onkoloških bolesnika.

Stoga se preporučuje odrediti broj trombocita prije početka liječenja enoksaparinnatrijem i redovito ga kontrolirati tijekom liječenja.

Ako postoje klinički simptomi koji ukazuju na HIT (bilo koja nova epizoda arterijske i/ili venske tromboembolije, bolna kožna lezija na mjestu injiciranja te alergijska ili anafilaktoidna reakcija tijekom liječenja), treba odrediti broj trombocita. Bolesnici moraju biti svjesni da se ti simptomi mogu pojaviti i da u tom slučaju o njima moraju obavijestiti svog liječnika obiteljske medicine.

U praksi, ako se primijeti i potvrdi značajan pad broja trombocita (30 – 50% prvotne vrijednosti), liječenje enoksaparinnatrijem mora se odmah prekinuti, a bolesnika prebaciti na neku drugu, neheparinsku antikoagulacijsku terapiju.

Krvarenje

Kao i kod drugih antikoagulanasa, krvarenje se može javiti na bilo kojem mjestu. Ako dođe do krvarenja, treba utvrditi izvor krvarenja i uvesti odgovarajuće liječenje.

Kao i svaki drugi antikoagulans, enoksaparinnatrij mora se primjenjivati uz oprez kod stanja kod kojih postoji povećan rizik od krvarenja, kao što su:

- poremećaj hemostaze
- peptički ulkus u anamnezi
- nedavno pretrpljen ishemijski moždani udar
- teška arterijska hipertenzija
- nedavna dijabetička retinopatija
- neurološki ili oftalmološki kirurški zahvat
- istodobna primjena lijekova koji utječu na hemostazu (vidjeti dio 4.5)

Laboratorijske pretrage

U dozama u kojima se koristi za profilaksu venske tromboembolije, enoksaparinnatrij ne utječe značajno na vrijeme krvarenja ni opće parametre zgrušavanja krvi, a ne utječe ni na agregaciju trombocita ni na vezivanje fibrinogena za trombocite.

Kad se primjenjuje u većim dozama, može doći do produljenja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) i aktiviranog vremena zgrušavanja (engl. *activated clotting time*, ACT). Budući da produljenje aPTV-a i ACT-a nisu u linearnoj korelaciji s povećanjem antitrombotske aktivnosti enoksaparinnatrija, nisu prikladna ni pouzdana mjerila za praćenje aktivnosti enoksaparinnatrija.

Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija

Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija ne smiju se izvoditi unutar 24 sata od primjene enoksaparinnatrija u terapijskim dozama (vidjeti i dio 4.3).

Kod primjene enoksaparinnatrija tijekom spinalne/epiduralne anestezije ili spinalne punkcije prijavljeni su slučajevi neuraksijalnih hematoma, koji su doveli do dugoročne ili trajne paralize. Ti su događaji rijetki kada se enoksaparinnatrij primjenjuje u dozama od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan ili nižima. Rizik od tih događaja veći je kod uporabe poslijeoperacijskih trajnih epiduralnih katetera, istodobne primjene dodatnih lijekova koji utječu na hemostazu, poput nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), traumatske ili ponovljene epiduralne ili spinalne punkcije, kao i u bolesnika koji u anamnezi imaju kirurški zahvat na kralježnici ili deformaciju kralježnice.

Da bi se smanjio mogući rizik od krvarenja povezanog s primjenom enoksaparinnatrija tijekom epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili spinalne punkcije, treba uzeti u obzir farmakokinetički profil enoksaparinnatrija (vidjeti dio 5.2). Postavljanje i uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalnu punkciju najbolje je provesti kada je antikoagulacijski učinak enoksaparinnatrija nizak; međutim, točno vrijeme do postizanja dovoljno niskog antikoagulacijskog učinka u svakog pojedinog bolesnika nije poznato. Potrebno je dodatno razmotriti primjenu u bolesnika kojima je klirens kreatinina 15 – 30 ml/min jer je kod njih eliminacija enoksaparina dugotrajnija (vidjeti dio 4.2).

Ako liječnik odluči primijeniti antikoagulans u kontekstu epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili lumbalne punkcije, moraju se provoditi česte kontrole kako bi se uočili bilo kakvi znakovi i simptomi neuroloških oštećenja, kao što su bol u središnjem dijelu leđa, senzorni i motorički deficiti (utrnulost ili slabost u donjim ekstremitetima) te disfunkcija crijeva i/ili mokraćnog mjehura. Bolesnike treba uputiti da odmah prijave pojavu bilo kojeg od prethodno navedenih znakova ili simptoma. Ako se posumnja na znakove ili simptome spinalnog hematoma, potrebni su hitna dijagnoza i liječenje, što uključuje i razmatranje dekompresije leđne moždine, iako takvo liječenje možda neće spriječiti ni poništiti neurološke posljedice.

Nekroza kože / kožni vaskulitis

Kod primjene heparina niske molekulske mase prijavljeni su nekroza kože i kožni vaskulitis, koji zahtijevaju trenutacan prekid liječenja.

Postupci perkutane koronarne intervencije

Kako bi se minimizirao rizik od krvarenja nakon krvožilnog pristupa tijekom liječenja nestabilne angine, NSTEMI-ja i akutnog STEMI-ja, treba se točno pridržavati preporučenih intervala između injekcijskih doza enoksaparinnatrija. Važno je postići hemostazu na mjestu uboda nakon PCI-ja. Ako se koristi pomagalo za okluziju, uvednica se može odmah ukloniti. Ako se provodi ručna kompresija, uvednicu treba ukloniti 6 sati nakon posljednje intravenske/supkutane injekcije enoksaparinnatrija. Ako treba nastaviti liječenje enoksaparinnatrijem, sljedeća doza prema rasporedu smije se primijeniti tek 6 do 8 sati nakon uklanjanja uvednice. Mjesto na kojem je proveden zahvat treba promatrati zbog moguće pojave znakova krvarenja ili nastanka hematoma.

Akutni infektivni endokarditis

Primjena heparina obično se ne preporučuje u bolesnika s akutnim infektivnim endokarditisom, zbog rizika od cerebralnog krvarenja. Ako se takva primjena smatra apsolutno neophodnom, odluka se mora donijeti tek nakon pažljive ocjene koristi i rizika kod svakog pojedinog bolesnika.

Mehanički umjetni srčani zalisci

Primjena enoksaparinnatrija za tromboprofilaksu u bolesnika s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima nije adekvatno ispitana. U bolesnika s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima koji su primali enoksaparinnatrij za tromboprofilaksu prijavljeni su izolirani slučajevi tromboze umjetnog srčanog zaliska. Ometajući faktori, uključujući podležću bolest i nedovoljno kliničkih podataka, ograničavaju ocjenu tih slučajeva. Neki od tih slučajeva zabilježeni su u trudnica u kojih je tromboza uzrokovala smrt majke i ploda.

Trudnice s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima

Primjena enoksaparinnatrija za tromboprofilaksu u trudnica s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima nije adekvatno ispitana. U kliničkom ispitivanju provedenom u trudnica s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima koje su primale enoksaparinnatrij (100 IU/kg [1 mg/kg] dvaput na dan) za smanjenje rizika od tromboembolije, u 2 od 8 žena nastali su krvni ugrušci koji su uzrokovali opstrukciju zaliska i tako doveli do smrti majke i ploda. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su izolirani slučajevi tromboze zaliska u trudnica s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima koje su primale enoksaparinnatrij za tromboprofilaksu. Trudnice s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima mogu imati povećan rizik od tromboembolije.

Starije osobe

U starijih osoba nije primijećena povećana sklonost krvarenju kod primjene doza iz profilaktičkog raspona. Stariji bolesnici (osobito oni u dobi od 80 ili više godina) mogu imati povećan rizik od komplikacija krvarenja kod primjene terapijskog raspona doza. U bolesnika starijih od 75 godina koji se liječe zbog STEMI-ja preporučuje se pažljivo kliničko praćenje, a može se razmotriti i smanjenje doze (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

- U bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije povećana je izloženost enoksaparinnatriju, što povećava rizik od krvarenja. U tih se bolesnika preporučuje pažljivo kliničko praćenje, a može se razmotriti i biološko praćenje određivanjem anti-Xa aktivnosti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).
- Enoksaparinnatrij se ne preporučuje za bolesnike u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (klirens kreatinina < 15 ml/min) zbog nedovoljno podataka o primjeni u toj populaciji u svim indikacijama osim sprječavanja nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize.
Zbog značajno povećane izloženosti enoksaparinnatriju u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina: 15 – 30 ml/min), preporučuje se prilagoditi doze u terapijskom i profilaktičkom rasponu (vidjeti dio 4.2).
Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s umjerenim (klirens kreatinina: 30 – 50 ml/min) i blagim (klirens kreatinina: 50 – 80 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje funkcije jetre

Enoksaparinnatrij treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije zbog povećane mogućnosti krvarenja. Prilagodba doze na temelju praćenja razina aktivnosti anti-Xa nije pouzdana u bolesnika s cirozom jetre pa se ne preporučuje (vidjeti dio 5.2).

Niska tjelesna težina

U žena i muškaraca niske tjelesne težine (< 45 kg odnosno < 57 kg) primijećeno je povećanje izloženosti enoksaparinu u profilaktičkim dozama (neprilagođenima tjelesnoj težini), koje može povećati rizik od krvarenja. Stoga se u tih bolesnika preporučuje pažljivo kliničko praćenje (vidjeti dio 5.2).

Pretili bolesnici

Pretili bolesnici imaju veći rizik od tromboembolije. Sigurnost i djelotvornost profilaktičkih doza kod pretilih bolesnika (ITM > 30 kg/m²) nisu u potpunosti ustanovljene i ne postoji konsenzus o prilagodbi doze. Te bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma tromboembolije.

Hiperkalijemija

Heparin može suprimirati lučenje aldosterona iz nadbubrežne žlijezde i tako dovesti do hiperkalijemije (vidjeti dio 4.8), osobito u bolesnika sa šećernom bolešću, kroničnim zatajenjem bubrega i otprije postojećom metaboličkom acidozom te bolesnika koji uzimaju lijekove za koje se zna da povišuju razinu kalija (vidjeti dio 4.5). Treba redovito kontrolirati razinu kalija u plazmi, osobito u rizičnih bolesnika.

Benzilni alkohol

Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Intravenska primjena benzilnog alkohola povezana je s ozbiljnim štetnim događajima i smrću u novorođenčadi („sindrom dahtanja“) (vidjeti dio 4.3). Nije poznata minimalna količina benzilnog alkohola kod koje se može javiti toksičnosti. Benzilni alkohol može uzrokovati toksične reakcije u dojenčadi i djece u dobi do 3 godine zbog povećanog rizika od nakupljanja.

Veliki volumen lijekova koji sadržavaju benzilni alkohol moraju se primjenjivati s oprezom i samo ako je to neophodno u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega ili u trudnica zbog rizika od nakupljanja benzilnog alkohola i njegove toksičnosti (metabolička acidoza).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi unutar preporučenog raspona doza, tj. zanemarive količine natrija.

Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza

Prijavljena je akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) nepoznate učestalosti povezana s liječenjem enoksaparinom. U vrijeme propisivanja lijeka potrebno je obavijestiti bolesnike o znakovima i simptomima te ih pomno pratiti zbog kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu enoksaparina i razmotriti zamjensko liječenje (sukladno potrebi).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuje se istodobna primjena

Lijekovi koji utječu na hemostazu (vidjeti dio 4.4)

Preporučuje se da se primjena nekih lijekova koji utječu na hemostazu prekine prije uvođenja enoksaparinu, osim u slučajevima u kojima je njihova primjena strogo indicirana. Ako je ova kombinacija indicirana, enoksaparin treba primjenjivati uz pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje kada je to prikladno. Među te se lijekove ubrajaju:

- sistemski salicilati, acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim dozama te NSAIL-ovi, uključujući ketorolak
- ostali trombolitici (npr. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) i antikoagulansi (vidjeti dio 4.2)

Istodobna primjena uz oprez

Sljedeći se lijekovi mogu primjenjivati zajedno s enoksaparinnatrijem uz oprez:

Ostali lijekovi koji utječu na hemostazu, kao što su:

- inhibitori agregacije trombocita, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u antiagregacijskoj dozi (kardioprotekcija), klopidoarel, tiklopidin i antagoniste glikoproteina IIb/IIIa indicirane kod akutnog koronarnog sindroma zbog rizika od krvarenja
- dekstran 40
- sistemski glukokortikoidi

Lijekovi koji povišuju razinu kalija

Lijekovi koji povišuju razinu kalija u serumu mogu se primjenjivati istodobno s enoksaparinnatrijem uz pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dokaza da enoksaparin prolazi kroz placentarnu barijeru u ljudi tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće. Nema dostupnih podataka za prvo tromjesečje.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala dokaze fetotoksičnosti ni teratogenosti (vidjeti dio 5.3).

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da enoksaparin minimalno prolazi kroz placentu.

Enoksaparinnatrij se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako liječnik utvrdi da postoji jasna potreba.

Trudnice koje primaju enoksaparinnatrij treba pažljivo pratiti kako bi se uočili mogući znakovi krvarenja ili prekomjerne antikoagulacije te ih treba upozoriti na rizik od krvarenja. Sveukupno, podaci pokazuju da nema dokaza povećanog rizika od krvarenja, trombocitopenije i osteoporoze u odnosu na rizik u žena koje nisu trudne, osim rizika opaženog u trudnica s umjetnim srčanim zaliscima (vidjeti dio 4.4).

Ako se planira epiduralna anestezija, preporučuje se prije toga prekinuti primjenu enoksaparinnatrija (vidjeti dio 4.4).

Budući da benzilni alkohol može prodrijeti kroz posteljicu, preporučuje se upotrijebiti formulaciju koja ne sadržava benzilni alkohol.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se enoksaparin u neizmijenjenom obliku u majčino mlijeko u ljudi. Enoksaparin ili njegovi metaboliti u vrlo su maloj mjeri prelazili u mlijeko ženki štakora u laktaciji.

Oralna apsorpcija enoksaparinnatrija nije izgledna. Inhihi se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o utjecaju enoksaparinnatrija na plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala ni na kakav učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Enoksaparinnatrij ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Enoksaparinnatrij se ocjenjivao u više od 15 000 bolesnika koji su primali enoksaparinnatrij u kliničkim ispitivanjima. To je uključivalo 1776 slučajeva profilakse DVT-a nakon ortopedskog ili abdominalnog kirurškog zahvata u bolesnika s rizikom od tromboembolijskih komplikacija, 1169 slučajeva profilakse DVT-a u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću i izuzetno ograničenom pokretljivošću, 559 slučajeva liječenja DVT-a praćenog PE-om ili bez njega, 1578 slučajeva liječenja nestabilne angine i infarkta miokarda bez Q-zupca te 10 176 slučajeva liječenja akutnog STEMI-ja.

Režim liječenja enoksaparinnatrijem koji se primjenjivao u tim kliničkim ispitivanjima razlikovao se ovisno o indikacijama. Doza enoksaparinnatrija iznosila je 4000 IU (40 mg) supkutano jedanput na dan za profilaksu DVT-a nakon kirurškog zahvata ili u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću i izuzetno ograničenom pokretljivošću. Kod liječenja DVT-a praćenog PE-om ili bez njega, bolesnici su primali enoksaparinnatrij u supkutanoj dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati ili u supkutanoj dozi od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan. U kliničkim ispitivanjima primjene za liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez Q-zupca, doza je iznosila 100 IU/kg (1 mg/kg) supkutano svakih 12 sati, dok je u kliničkom ispitivanju primjene za liječenje akutnog STEMI-ja režim liječenja enoksaparinnatrijem uključivao primjenu intravenske bolusne doze od 3000 IU (30 mg), nakon koje se primjenjivala supkutana doza od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati.

U kliničkim su ispitivanjima najčešće prijavljene nuspojave bile krvarenja, trombocitopenija i trombocitoza (vidjeti dijelove 4.4 i „Opis odabranih nuspojava” u nastavku).

Sigurnosni profil enoksaparina za produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika koji boluju od aktivne maligne bolesti sličan je sigurnosnom profilu enoksaparina za liječenje DVT-a i PE-a.

Prijavljena je akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) povezana s liječenjem enoksaparinom (vidjeti dio 4.4.).

Tablični prikaz nuspojava

Ostale nuspojave primijećene u kliničkim ispitivanjima i prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (* označava nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet) navedene su u nastavku.

Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\leq 1/10$), često ($\leq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\leq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\leq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sustava nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

- Često: krvarenje, hemoragijska anemija*, trombocitopenija, trombocitoza
- Rijetko: eozinofilija*
- Rijetko: slučajevi imunoalergijske trombocitopenije s trombozom; u nekima od tih slučajeva tromboza je dovela do komplikacija infarkta organa ili ishemije ekstremiteta (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji imunološkog sustava

- Često: alergijska reakcija
- Rijetko: anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, uključujući šok*

Poremećaji živčanog sustava

- Često: glavobolja*

Krvožilni poremećaji

- Rijetko: hematom kralježnice* (ili neuraksijalni hematom). Te su nuspojave dovele do različitih stupnjeva neuroloških oštećenja, uključujući dugotrajnu ili trajnu paralizu (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji jetre i žuči

- Vrlo često: povišene vrijednosti jetrenih enzima (uglavnom transaminaze > 3 puta iznad gornje granice normale)
- Manje često: hepatocelularno oštećenje jetre*
- Rijetko: kolestatsko oštećenje jetre*

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- Često: urtikarija, svrbež, eritem
- Manje često: bulozni dermatitis
- Rijetko: alopecija*
- Rijetko: kožni vaskulitis*, nekroza kože* koja se obično razvija na mjestu injiciranja (tim fenomenima obično prethode purpura ili eritemski plakovi, infiltrirani i bolni).
- Noduli na mjestu injiciranja* (upalni noduli, koji nisu cistične tvorevine koje sadrže enoksaparin). Oni se povlače nakon nekoliko dana i ne bi trebali dovesti do prekida liječenja.
- Nepoznato: akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

- Rijetko: osteoporoza* nakon dugotrajne terapije (dulje od 3 mjeseca)

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

- Često: hematoma na mjestu injiciranja, bol na mjestu injiciranja, ostale reakcije na mjestu injiciranja (kao što su edem, krvarenje, preosjetljivost, upala, masa, bol ili reakcija)
- Manje često: lokalna nadraženost; nekroza kože na mjestu injiciranja

Pretrage

- Rijetko: hiperkalijemija* (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.)

Opis odabranih nuspojava

Krvarenja

Uključivala su velika krvarenja, prijavljena u najviše 4,2% bolesnika (kirurških bolesnika). Neki od tih slučajeva imali su smrtni ishod. U kirurških su se bolesnika komplikacije krvarenja smatrale velikima: (1) ako je krvarenje uzrokovalo značajan klinički događaj ili (2) ako je krvarenje bilo praćeno padom vrijednosti hemoglobina za ≤ 2 g/dl ili transfuzijom 2 ili više jedinica krvnih pripravaka.

Retroperitonejska i intrakranijalna krvarenja uvijek su se smatrala velikima.

Kao i kod drugih antikoagulanasa, krvarenje može nastupiti ako su prisutni s njime povezani faktori rizika poput: organskih lezija sklonih krvarenju, invazivnih postupaka ili istodobne primjene lijekova koji utječu na hemostazu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Organski sustav	Profilaksa u kirurških bolesnika	Profilaksa u medikamentozno liječenih bolesnika	Liječenje u bolesnika s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	Produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću	Liječenje u bolesnika s nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez Q-zupca	Liječenje u bolesnika s akutnim STEMI-jem
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	<i>Vrlo često:</i> krvarenje ^a <i>Rijetko:</i> retro-peritonejsko krvarenje	<i>Često:</i> krvarenje ^a	<i>Vrlo često:</i> krvarenje ^a <i>Manje često:</i> intrakranijalno krvarenje, retroperitonejsko krvarenje	<i>Često</i> ^β : krvarenje	<i>Često:</i> krvarenje ^a <i>Rijetko:</i> retroperitonejsko krvarenje	<i>Često:</i> krvarenje ^a <i>Manje često:</i> intrakranijalno krvarenje, retroperitonejsko krvarenje

^a: kao što su: hematoma, ekhimoza (osim na mjestu injiciranja), hematoma oko rane, hematurija, epistaksa i gastrointestinalno krvarenje

^β: učestalost se temelji na retrospektivnom ispitivanju na temelju registra koje uključuje 3526 bolesnika (vidjeti dio 5.1)

Trombocitopenija i tromboza (vidjeti dio 4.4 Praćenje broja trombocita)

Organski sustav	Profilaksa u kirurških bolesnika	Profilaksa u medikamentozno liječenih bolesnika	Liječenje u bolesnika s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	Produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću	Liječenje u bolesnika s nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez Q-zupca	Liječenje u bolesnika s akutnim STEMI-jem
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	<i>Vrlo često:</i> trombocitopenija ^β <i>Često:</i> trombocitopenija	<i>Manje često:</i> trombocitopenija	<i>Vrlo često:</i> trombocitopenija ^β <i>Često:</i> trombocitopenija	<i>Nepoznato:</i> trombocitopenija	<i>Manje često:</i> trombocitopenija	<i>Često:</i> trombocitopenija ^β , trombocitopenija <i>Vrlo rijetko:</i> imunoalergijska trombocitopenija

^β: Povišena razina trombocita > 400 G/l

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost enoksaparinatrija u djece nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.2).

Intravenska primjena benzilnog alkohola povezana je s ozbiljnim štetnim događajima i smrću u novorođenčadi („sindrom dahtanja“) (vidjeti dio 4.3).

Benzilni alkohol može uzrokovati toksične reakcije u dojenčadi i djece u dobi do 3 godine zbog povećanog rizika od nakupljanja (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Slučajno predoziranje enoksaparinnatrijem nakon intravenske, ekstrakorporalne ili supkutane primjene može dovesti do komplikacija u vidu krvarenja. Nije izgledno da će se enoksaparinnatrij apsorbirati nakon peroralne primjene, čak ni ako se primijene visoke doze.

Liječenje

Antikoagulacijski učinci mogu se u velikoj mjeri neutralizirati sporom intravenskom injekcijom protamina. Doza protamina ovisi o injiciranoj dozi enoksaparinnatrija; ako je enoksaparinnatrij primijenjen unutar prethodnih 8 sati, 1 mg protamina neutralizira antikoagulacijski učinak 100 IU (1 mg) enoksaparinnatrija. Ako se enoksaparinnatrij injicirao više od 8 sati prije primjene protamina ili ako se utvrdi da treba primijeniti još jednu dozu protamina, može se primijeniti infuzija 0,5 mg protamina po 100 IU (1 mg) enoksaparinnatrija. Ako je od injekcije enoksaparinnatrija prošlo 12 sati, primjena protamina možda ni neće biti potrebna. Međutim, čak i kada se primijene visoke doze protamina, anti-Xa aktivnost enoksaparinnatrija nikada se u potpunosti ne neutralizira (maksimalno 60%) (vidjeti informacije o lijeku za soli protamina).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici, heparinska skupina. ATK oznaka: B01A B05

Inhixa je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodinamički učinci

Enoksaparin je heparin niske molekulske mase, srednje vrijednosti molekulske mase od približno 4500 daltona, u kojem su antitrombotska i antikoagulacijska aktivnost standardnog heparina razdvojene. Djelatna tvar je natrijeva sol.

U pročišćenom sustavu *in vitro*, enoksaparinnatrij ostvaruje snažnu anti-Xa aktivnost (približno 100 IU/mg) i slabu anti-IIa ili antitrombinsku aktivnost (približno 28 IU/mg), uz omjer od 3,6. U tim antikoagulacijskim aktivnostima posreduje antitrombin III (ATIII), što u ljudi dovodi do antitrombotske aktivnosti.

Osim anti-Xa i anti-IIa aktivnosti, u zdravih dobrovoljaca i bolesnika te u nekliničkim modelima utvrđena su i dodatna antitrombotska i protuupalna svojstva enoksaparina.

Ona uključuju o ATIII ovisnu inhibiciju drugih faktora zgrušavanja, primjerice faktora VIIa, indukciju otpuštanja endogenog inhibitora puta tkivnog faktora (engl. *tissue factor pathway inhibitor*, TFPI), kao i smanjeno otpuštanje von Willebrandova faktora (vWF) iz krvožilnog endotela u krvotok. Poznato je da ti faktori pridonose sveukupnom antitrombotskom učinku enoksaparinnatrija.

Kada se koristi za profilaktičko liječenje, enoksaparinnatrij ne utječe značajno na aPTV. Kada se koristi za kurativno liječenje, enoksaparinnatrij može produljiti aPTV 1,5 – 2,2 puta u odnosu na kontrolno vrijeme pri vršnoj aktivnosti.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti povezane s kirurškim zahvatom

Produljena profilaksa VTE-a nakon ortopedskog kirurškog zahvata

U dvostruko slijepom ispitivanju produljene profilakse u bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu zamjene kuka, 179 bolesnika bez venske tromboembolijske bolesti, koji su prvotno (tijekom hospitalizacije) bili liječeni enoksaparinnatrijem u supkutanoj dozi od 4000 IU (40 mg), randomizirano je da nakon otpusta iz bolnice prima enoksaparinnatrij u dozi od 4000 IU (40 mg) (n=90) supkutano jedanput na dan ili placebo (n=89) tijekom 3 tjedna. Incidencija DVT-a tijekom produljene profilakse bila je značajno niža uz enoksaparinnatrij nego uz placebo, a nije prijavljen nijedan slučaj PE-a. Nije došlo do velikih krvarenja.

Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tablici.

	Enoksaparinnatrij 4000 IU (40 mg) jedanput na dan supkutano n (%)	Placebo jedanput na dan supkutano n (%)
Svi liječeni bolesnici koji su primali produljenu profilaksu	90 (100)	89 (100)
Ukupni VTE (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
• Ukupni DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimalni DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p vrijednost naspram placeba = 0,008

[#]p vrijednost naspram placeba = 0,537

U drugom dvostruko slijepom ispitivanju, 262 bolesnika bez VTE-a podvrgnuta kirurškom zahvatu zamjene kuka, koja su prvotno (tijekom hospitalizacije) bila liječena enoksaparinnatrijem u supkutanoj dozi od 4000 IU (40 mg), randomizirana su da nakon otpuštanja iz bolnice primaju enoksaparinnatrij u dozi od 4000 IU (40 mg) (n=131) supkutano jedanput na dan ili placebo (n=131) tijekom 3 tjedna. Slično kao i u prvom ispitivanju, incidencija VTE-a tijekom produljene profilakse bila je značajno niža uz enoksaparinnatrij nego uz placebo i za ukupni VTE (21 uz enoksaparinnatrij [16%] naspram 45 uz placebo [34,4%]; p=0,001) i za proksimalni DVT (8 uz enoksaparinnatrij [6,1%] naspram 28 uz placebo [21,4%]; p > 0,001). Nije utvrđena razlika u velikim krvarenjima između skupine liječene enoksaparinnatrijem i one koja je primala placebo.

Produljena profilaksa DVT-a nakon onkološkog kirurškog zahvata

Dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje uspoređivalo je sigurnost i djelotvornost četverotjednog i jednotjednog režima profilakse enoksaparinnatrijem u 332 bolesnika podvrgnuta elektivnom onkološkom kirurškom zahvatu u abdomenu ili zdjelici. Bolesnici su primali enoksaparinnatrij (4000 IU [40 mg] supkutano) svakodnevno tijekom 6 do 10 dana, nakon čega su bili randomizirani za primanje enoksaparinnatrija ili placeba tijekom još 21 dana. Obostrana venografija provedena je između 25. i 31. dana, ili ranije ako su se pojavili simptomi venske tromboembolije. Bolesnike se pratilo tijekom tri mjeseca. Profilaksa enoksaparinnatrijem tijekom četiri tjedna nakon onkološkog kirurškog zahvata u abdomenu ili zdjelici značajno je snizila incidenciju tromboze potvrđene venografijom u usporedbi s jednotjednom profilaksom enoksaparinnatrijem. Stopa venske tromboembolije na kraju dvostruko slijepo faze iznosila je 12,0% (n=20) u skupini koja je primala placebo te 4,8% (n=8) u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem; p=0,02. Ta je razlika bila prisutna i nakon tri mjeseca (13,8% naspram 5,5% [n=23 naspram 9], p=0,01). Nije bilo razlika u stopama krvarenja ili drugih komplikacija tijekom dvostruko slijepog razdoblja i tijekom razdoblja praćenja.

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću za koju se očekuje da će ograničiti pokretljivost

U dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju s paralelnim skupinama, enoksaparinnatrij u dozi od 2000 IU (20 mg) ili 4000 IU (40 mg) supkutano jedanput na dan uspoređivao se s placebom u profilaksi DVT-a u medikamentozno liječenih bolesnika s izuzetno ograničenom pokretljivošću tijekom akutne bolesti (što se definiralo kao duljina hodne pruge < 10 metara tijekom ≥ 3 dana). U tom su ispitivanju sudjelovali bolesnici sa zatajenjem srca (NYHA kategorije III ili IV), akutnim respiratornim zatajenjem ili kompliciranom kroničnom respiratornom insuficijencijom te akutnom infekcijom ili akutnom reumatskom bolešću, povezanim s najmanje jednim faktorom rizika za VTE (dob ≤ 75 godina, rak, prethodni VTE, pretilost, varikozne vene, hormonska terapija te kronično srčano ili respiratorno zatajenje).

U ispitivanje su bila uključena ukupno 1102 bolesnika, a liječeno je njih 1073. Liječenje je trajalo 6 do 14 dana (medijan trajanja: 7 dana). Kada se primjenjivao u dozi od 4000 IU (40 mg) supkutano jedanput na dan, enoksaparinnatrij je značajno snizio incidenciju VTE-a u odnosu na placebo. Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tablici.

	Enoksaparinnatrij 2000 IU (20 mg) jedanput na dan supkutano n (%)	Enoksaparinnatrij 4000 IU (40 mg) jedanput na dan supkutano n (%)	Placebo n (%)
Svi medikamentozno liječeni bolesnici koji su primali terapiju tijekom akutne bolesti	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Ukupni VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Ukupni DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimalni DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venski tromboembolijski događaji koji su uključivali DVT, PE i smrtnu slučajevu za koje se smatralo da im je uzrok tromboembolija

*p vrijednost u odnosu na placebo = 0,0002

Približno 3 mjeseca nakon uključivanja u ispitivanje, incidencija VTE-a i dalje je bila značajno niža u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 4000 IU (40 mg) nego u onoj koja je primala placebo. Stopa svih krvarenja i velikih krvarenja iznosila je 8,6% odnosno 1,1% u skupini koja je primala placebo, 11,7% odnosno 0,3% u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 2000 IU (20 mg) te 12,6% odnosno 1,7% u skupini koja je primala enoksaparinnatrij u dozi od 4000 IU (40 mg).

Liječenje DVT-a praćenog PE-om ili bez njega

U multicentričnom ispitivanju s paralelnim skupinama, 900 bolesnika s akutnim DVT-om donjih ekstremiteta, praćenim PE-om ili bez njega, bilo je randomizirano za bolničko liječenje (i) enoksaparinnatrijem u dozi od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) supkutano jedanput na dan, (ii) enoksaparinnatrijem u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) supkutano svakih 12 sati ili (iii) intravenskim bolusom heparina (5000 IU) nakon kojega je uslijedila kontinuirana infuzija (primijenjena radi postizanja aPTV-a od 55 do 85 sekundi). U ispitivanju je randomizirano ukupno 900 bolesnika i svi su bili liječeni. Svi su bolesnici primali i varfarinnatrij (doza se prilagođavala prema protrombinskom vremenu radi postizanja INR-a od 2,0 do 3,0), počevši 72 sata nakon početka liječenja enoksaparinnatrijem ili standardnim heparinom pa tijekom razdoblja od 90 dana. Liječenje enoksaparinnatrijem ili standardnim heparinom primjenjivalo se tijekom najmanje 5 dana i do postizanja ciljnog INR-a uz varfarinnatrij. Oba režima liječenja enoksaparinnatrijem bila su ekvivalentna liječenju standardnim heparinom s obzirom na smanjenje rizika od rekurentne venske tromboembolije (DVT-a i/ili PE-a). Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tablici.

	Enoksaparinnatrij 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan supkutano n (%)	Enoksaparinnatrij 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan supkutano n (%)	Heparin - intravenska terapija prilagođena prema aPTV-u n (%)
Svi liječeni bolesnici s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Ukupni VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Samo DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimalni DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venski tromboembolijski događaj (DVT i/ili PE)

*Intervali pouzdanosti od 95% za razlike između liječenja za ukupni VTE bili su:

- enoksaparinnatrij jedanput na dan naspram heparina (-3,0 do 3,5)
- enoksaparinnatrij svakih 12 sati naspram heparina (-4,2 do 1,7).

Stopa velikih krvarenja iznosila je 1,7% u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan, 1,3% u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan te 2,1% u skupini koja je primala heparin.

Produljeno liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću

U kliničkim ispitivanjima s ograničenim brojem bolesnika, prijavljene stope ponovljenih VTE-a u bolesnika liječenih enoksaparinom koji se primjenjuje jedanput ili dva puta dnevno tijekom 3 do 6 mjeseci izgledaju usporedivo s onima liječenih varfarinom.

Učinkovitost u stvarnom okruženju procijenjena je u kohorti od 4451 bolesnika sa simptomatskim VTE-om i aktivnom malignom bolešću iz internacionalnog registra bolesnika koji imaju VTE i druga trombotska stanja (RIETE). Ukupno 3526 bolesnika primalo je enoksaparin supkutano u razdoblju do 6 mjeseci, a 925 bolesnika supkutano je primalo tinzaparin ili dalteparin. Među 3526 bolesnika koji su liječeni enoksaparinom, 891 bolesnik liječen je s 1,5 mg/kg jedanput dnevno kao početno liječenje i produljeno liječenje u razdoblju do 6 mjeseci (samo jedanput dnevno), 1854 bolesnika primali su početni režim doziranja od 1,0 mg/kg dva puta dnevno i produljeno liječenje tijekom do 6 mjeseci (samo dva puta dnevno), a 687 bolesnika primalo je 1,0 mg/kg dva puta dnevno kao početno liječenje nakon čega je slijedilo 1,5 mg/kg jedanput dnevno (prvo dva puta dnevno, a zatim jedanput dnevno) kao produljeno liječenje u razdoblju do 6 mjeseci. Srednje trajanje liječenja do promjene režima doziranja iznosilo je 17 dana, a medijan trajanja liječenja do promjene režima doziranja iznosio je 8 dana. Nije bilo značajne razlike u stopi ponavljanja VTE-a između dviju skupina liječenja (vidjeti tablicu), pri čemu je enoksaparin zadovoljavao unaprijed određeni kriterij neinferiornosti od 1,5 (HR prilagođen relevantnim kovarijatama 0,817; 95% CI: 0,499-1,336). Nije bilo statistički značajne razlike između dviju liječenih skupina s obzirom na relativne rizike od velikog (smrtonosnog ili nesmrtonosnog) krvarenja i smrti zbog bilo kojeg uzroka (vidjeti tablicu).

Tablica. Djelotvornost i sigurnost ishoda u ispitivanju RIETECAT

Ishod	Enoksaparin N=3526	Drugi heparini niske molekulske mase N=925	Prilagođeni omjeri hazarda enoksaparin/drugi heparini niske molekulske mase [95% interval pouzdanosti]
Ponavljanje VTE-a	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817 [0,499-1,336]

Velika krvarenja	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522 [0,899-2,577]
Manja krvarenja	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881 [0,550-1,410]
Ukupna smrtnost	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974 [0,813-1,165]

U nastavku se nalazi pregled ishoda prema režimu liječenja koji je korišten u ispitivanju RIETECAT među ispitanicima koji su 6 mjeseci sudjelovali u ispitivanju:

Tablica. Ishodi nakon 6 mjeseci u bolesnika koji su završili liječenje od 6 mjeseci, prema različitim režimima doziranja

Ishod N (%) (95% CI)	Enoksaparin svi režimi doziranja	Enoksaparin – svi režimi doziranja					drugi heparini niske molekulske mase – odobreni u EU
		Enoksaparin jedanput dnevno	Enoksaparin dva puta dnevno	Enoksaparin s dva puta dnevno na jedanput dnevno	Enoksaparin s jedanput dnevno na dva puta dnevno	Enoksaparin više od jedne promjene režima	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Ponavljjanje VTE-a	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Velika krvarenja (smrtonosna ili nesmrtonosna)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Klinički značajna manja krvarenja	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Smrt zbog bilo kojeg uzroka	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
Smrt povezana sa smrtonosnom plućnom embolijom ili smrtonosnim krvarenjem	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%) -	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 (2,6%) (1,1%-4,1%)
*interval pouzdanosti iznosi 95% za sve podatke							

Liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovao je 3171 bolesnik uključen u ispitivanje u akutnoj fazi nestabilne angine ili infarkta miokarda bez Q-zupca. Bolesnici su bili randomizirani da u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (100 do 325 mg jedanput na dan) primaju enoksaparin natrij u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) supkutano svakih 12 sati ili nefrakcionirani heparin u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u. Bolesnici su se morali liječiti u bolnici tijekom najmanje 2 a najviše 8 dana, do kliničke stabilizacije, postupaka revaskularizacije ili otpusta iz bolnice. Bolesnike se moralo pratiti do 30 dana. U usporedbi s heparinom, enoksaparin natrij je značajno snizio kombiniranu incidenciju angine pectoris, infarkta miokarda i smrti, uz sniženje s 19,8 na 16,6% (smanjenje relativnog rizika: 16,2%) 14. dana. To sniženje kombinirane incidencije bilo je održano nakon 30 dana (s 23,3 na 19,8%; smanjenje relativnog rizika: 15%).

Nije bilo značajnih razlika u velikim krvarenjima, iako je krvarenje na mjestu supkutane injekcije bilo češće.

Liječenje akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovalo je 20 479 bolesnika sa STEMI-jem koji su bili kandidati za primanje fibrinolitičke terapije. Bolesnici su bili randomizirani za primanje enoksaparinnatrija u jednokratnoj bolusnoj dozi od 3000 IU (30 mg) intravenski plus 100 IU/kg (1 mg/kg) supkutano, nakon kojih su slijedile supkutane injekcije enoksaparinnatrija u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati, ili za primanje nefrakcioniranog heparina u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u tijekom 48 sati. Svi su bolesnici primali i acetilsalicilatnu kiselinu tijekom najmanje 30 dana. Strategija doziranja enoksaparinnatrija bila je prilagođena u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i starijih bolesnika u dobi od najmanje 75 godina. Supkutane injekcije enoksaparinnatrija primjenjivale su se do otpusta iz bolnice ili tijekom najviše osam dana (što god je nastupilo prvo).

4716 bolesnika podvrgnuto je perkutanoj koronarnoj intervenciji uz primjenu antitrombotske potpore zaslijepljenim ispitivanim lijekom. Dakle, u bolesnika koji su primali enoksaparinnatrij PCI je proveden uz primjenu enoksaparinnatrija (bez prelaska na drugi lijek) prema režimu utvrđenom u prethodnim ispitivanjima, tj. bez dodatne doze ako je posljednja supkutana doza primijenjena manje od 8 sati prije napuhavanja balona, odnosno uz intravensku bolusnu dozu enoksaparinnatrija od 30 IU/kg (0,3 mg/kg) ako je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona.

U usporedbi s nefrakcioniranim heparinom, enoksaparinnatrij je značajno snizio incidenciju primarne mjere ishoda, koja je objedinjavala smrt zbog bilo kojeg uzroka ili ponovljeni infarkt miokarda unutar prvih 30 dana nakon randomizacije (9,9% u skupini koja je primala enoksaparinnatrij u usporedbi s 12,0% u skupini koja je primala nefrakcionirani heparin), uz smanjenje relativnog rizika za 17% ($p < 0,001$).

Terapijska korist enoksaparinnatrija, koja je primijećena kod niza ishoda djelotvornosti, nastupila je nakon 48 sati, kada je zabilježeno smanjenje relativnog rizika od ponovljenog infarkta miokarda za 35% u usporedbi s liječenjem nefrakcioniranim heparinom ($p < 0,001$).

Povoljan učinak enoksaparinnatrija na primarnu mjeru ishoda bio je dosljedan u svim ključnim podskupinama, uključujući podskupine prema dobi, spolu, mjestu infarkta, šećernoj bolesti u anamnezi, infarktu miokarda u anamnezi, vrsti primijenjenog fibrinolitika i vremenu do liječenja ispitivanim lijekom.

Primijećena je značajna terapijska korist enoksaparinnatrija u usporedbi s nefrakcioniranim heparinom u bolesnika podvrgnutih perkutanoj koronarnoj intervenciji unutar 30 dana nakon randomizacije (smanjenje relativnog rizika za 23%) ili medikamentoznom liječenju (smanjenje relativnog rizika za 15%; $p=0,27$ za interakciju).

Stopa kompozitne mjere ishoda, koja je uključivala smrt, ponovljeni infarkt miokarda ili intrakranijalno krvarenje (mjerilo neto kliničke koristi), nakon 30 dana bila je značajno niža ($p < 0,0001$) u skupini koja je primala enoksaparinnatrij (10,1%) nego u onoj liječenoj heparinom (12,2%), što predstavlja smanjenje relativnog rizika za 17% u korist liječenja enoksaparinnatrijem. Incidencija velikih krvarenja nakon 30 dana bila je značajno viša ($p < 0,0001$) u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem (2,1%) nego u onoj koja je primala heparin (1,4%). Incidencija gastrointestinalnog krvarenja bila je viša u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem (0,5%) nego u onoj koja je primala heparin (0,1%), dok je incidencija intrakranijalnog krvarenja bila slična u obje skupine (0,8% uz enoksaparinnatrij naspram 0,7% uz heparin).

Povoljan učinak enoksaparinnatrija na primarnu mjeru ishoda primijećen tijekom prvih 30 dana održao se tijekom 12-mjesečnog razdoblja praćenja.

Oštećenje funkcije jetre

Prema podacima iz literature, čini se da je primjena enoksaparinnatrija u dozi od 4000 IU (40 mg) u bolesnika s cirozom (Child-Pugh stadij B-C) sigurna i učinkovita za sprječavanje tromboze portalne vene. Treba napomenuti da ispitivanja literature mogu imati ograničenja. Potreban je oprez u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije jer u tih bolesnika postoji povećana mogućnost krvarenja (vidjeti dio 4.4), a nisu provedena formalna ispitivanja utvrđivanja doze u bolesnika s cirozom (Child-Pugh stadij A, B i C).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opće značajke

Farmakokinetički parametri enoksaparinnatrija prvenstveno su se ocjenjivali s obzirom na vremensku krivulju plazmatske anti-Xa aktivnosti, kao i anti-IIa aktivnosti, pri preporučenim rasponima doza nakon jednokratne i ponovljene supkutane primjene te nakon jednokratne intravenske primjene. Anti-Xa i anti-IIa farmakokinetička aktivnost kvantificirala se uz pomoć validiranih amidolitičkih metoda.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost enoksaparinnatrija nakon supkutane injekcije, na temelju anti-Xa aktivnosti, iznosi gotovo 100%.

Mogu se koristiti različite doze i formulacije te režimi doziranja.

Srednja vrijednost vršne plazmatske anti-Xa aktivnosti primjećuje se 3 do 5 sati nakon supkutane injekcije, a iznosi približno 0,2, 0,4, 1,0 odnosno 1,3 anti-Xa IU/ml nakon jednokratne supkutane primjene doze od 2000 IU (20 mg), 4000 IU (40 mg), 100 IU/kg (1 mg/kg) odnosno 150 IU/kg (1,5 mg/kg).

Intravenska bolusna doza od 3000 IU (30 mg) i neposredno zatim supkutane doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati dovele su do početne vršne anti-Xa aktivnosti od 1,16 IU/ml (n=16) i prosječne izloženosti koja je iznosila 88% razine u stanju dinamičke ravnoteže. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se drugog dana liječenja.

Nakon ponovljene supkutane primjene doze od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan i 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan u zdravih dobrovoljaca, stanje dinamičke ravnoteže postiže se 2. dana, uz prosječan omjer izloženosti koji je približno 15% veći nego nakon jednokratne doze. Nakon ponovljene supkutane primjene doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan, stanje dinamičke ravnoteže postiže se između 3. i 4. dana, uz srednju vrijednost izloženosti koja je približno 65% veća nego nakon jednokratne doze te srednju vrijednost najviše i najniže anti-Xa aktivnosti od približno 1,2 odnosno 0,52 IU/ml.

Injekcijski volumen i koncentracija doze u rasponu od 100 do 200 mg/ml ne utječu na farmakokinetičke parametre u zdravih dobrovoljaca.

Čini se da je farmakokinetika enoksaparinnatrija linearna u svim preporučenim rasponima doza. Intraindividualna i interindividualna varijabilnost je niska. Nakon ponovljene supkutane primjene ne dolazi do nakupljanja.

Plazmatska anti-IIa aktivnost nakon supkutane primjene približno je desetostruko niža nego anti-Xa aktivnost. Srednja vrijednost vršne anti-IIa aktivnosti bilježi se približno 3 do 4 sata nakon supkutane injekcije te doseže vrijednosti od 0,13 IU/ml i 0,19 IU/ml nakon ponovljene primjene doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan odnosno 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan.

Distribucija

Volumen distribucije anti-Xa aktivnosti enoksaparinnatrija iznosi približno 4,3 litre i gotovo je jednak volumenu krvi.

Biotransformacija

Enoksaparinnatrij se prvenstveno metabolizira u jetri procesima desulfatacije i/ili depolimerizacije, kojima se razgrađuje na elemente manje molekulske mase i uvelike smanjene biološke aktivnosti.

Eliminacija

Enoksaparinnatrij je tvar s niskom stopom klirensa; srednja vrijednost plazmatskog klirensa anti-Xa aktivnosti nakon 6-satne intravenske infuzije doze od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) iznosi 0,74 l/h.

Čini se da je eliminacija jednofazna, a poluvijek se kreće u rasponu od približno 5 sati nakon jednokratne supkutane doze do približno 7 sati nakon ponovljene primjene.

Bubrežni klirens aktivnih fragmenata predstavlja približno 10% primijenjene doze, dok na ukupno izlučivanje aktivnih i neaktivnih fragmenata putem bubrega otpada približno 40% doze.

Posebne populacije

Starije osobe

Prema rezultatima populacijske farmakokinetičke analize, kinetički profil enoksaparinnatrija ne razlikuje se između starijih i mlađih ispitanika ako je bubrežna funkcija normalna. Međutim, poznato je da se bubrežna funkcija smanjuje s porastom dobi, pa eliminacija enoksaparinnatrija može biti smanjena u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju provedenom u bolesnika s uznapredovalom cirozom liječenih enoksaparinnatrijem u dozi od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan, smanjenje vršne anti-Xa aktivnosti bilo je povezano s povećanjem težine oštećenja jetrene funkcije (koja se ocjenjivala prema Child-Pugh klasifikaciji). To se smanjenje prvenstveno pripisalo padu razine ATIII kao posljedici smanjene sinteze ATIII u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Oštećenje funkcije bubrega

Primijećen je linearan odnos između plazmatskog klirensa anti-Xa aktivnosti i klirensa kreatinina u stanju dinamičke ravnoteže, što upućuje na smanjen klirens enoksaparinnatrija u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Izloženost anti-Xa aktivnosti, izražena kao AUC, u stanju dinamičke ravnoteže neznatno je povišena kod blagog (klirens kreatinina: 50 – 80 ml/min) i umjerenog (klirens kreatinina: 30 – 50 ml/min) oštećenja bubrežne funkcije nakon ponovljene supkutane primjene doze od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min), AUC u stanju dinamičke ravnoteže značajno je povišen za prosječno 65% nakon ponovljene supkutane primjene doze od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.2).

Hemodijaliza

Nakon jednokratne intravenske doze od 25 IU (0,25 mg/kg), 50 IU (0,50 mg/kg) ili 100 IU/kg (1,0 mg/kg), farmakokinetika enoksaparinnatrija činila se sličnom onoj u kontrolnoj skupini, ali je AUC bio dvostruko viši nego u kontrolnoj skupini.

Tjelesna težina

Nakon ponovljene primjene supkutane doze od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan, srednja vrijednost AUC-a anti-Xa aktivnosti u stanju dinamičke ravnoteže bila je neznatno viša u pretilih zdravih dobrovoljaca (ITM: 30 – 48 kg/m²) nego u nepretimih kontrolnih ispitanika, dok vršna plazmatska anti-Xa aktivnost nije bila povećana. Klirens prilagođen prema tjelesnoj težini u pretilih ispitanika manji je kod supkutane primjene.

Kod primjene doza koje nisu bile prilagođene prema tjelesnoj težini, nakon jednokratne supkutane doze od 4000 IU (40 mg) utvrđeno je da je izloženost anti-Xa aktivnosti bila 52% veća kod žena niske tjelesne težine (< 45 kg) i 27% veća kod muškaraca niske tjelesne težine (< 57 kg) u usporedbi s kontrolnim ispitanicima normalne tjelesne težine (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Nisu primijećene farmakokinetičke interakcije između enoksaparinnatrija i trombolitika pri njihovoj istodobnoj primjeni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Osim antikoagulacijskih učinaka enoksaparinnatrija, nije bilo dokaza nuspojava pri dozi od 15 mg/kg na dan u 13-tjednom ispitivanju toksičnosti supkutane primjene ni u štakora ni u pasa, te pri dozi od 10 mg/kg na dan u 26-tjednom ispitivanju toksičnosti supkutane i intravenske primjene ni u štakora ni u majmuna.

Enoksaparinnatrij nije pokazao mutageno djelovanje u testovima *in vitro*, uključujući Amesov test i test mutacija na mišjim stanicama limfoma, kao ni klastogeno djelovanje u testu kromosomskih aberacija na ljudskim limfocitima *in vitro* i testu kromosomskih aberacija na stanicama koštane srži štakora *in vivo*.

Ispitivanja provedena na skotnim ženkama štakora i kunića pri supkutanim dozama enoksaparinnatrija do 30 mg/kg/dan nisu otkrila dokaze teratogenih učinaka ni fetotoksičnosti. Utvrđeno je da enoksaparinnatrij ne utječe na plodnost ni reproduktivnu sposobnost mužjaka i ženki štakora pri supkutanim dozama do 20 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Benzilni alkohol
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Supkutana injekcija

Ne miješati s drugim lijekovima.

Intravenska (bolusna) injekcija (samo za akutni STEMI)

Ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon prvog otvaranja

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazane su tijekom 28 dana pri 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, jednom kad se otvori, lijek se može čuvati maksimalno 28 dana na temperaturi ispod 25 °C. Ostala vremena čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

Nakon razrjeđivanja otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom otopinom glukoze za injekciju

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazane su tijekom 8 sati pri 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja isključuje rizik od kontaminacije mikrobima, lijek se mora upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, ostala vremena i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.

Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja i razrjeđivanja lijeka pogledajte dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

5 ml otopine u bočici od prozirnog, bezbojnog stakla tipa I, s gumenim čepom i sivim zatvaračem od aluminija i plastike u kartonskoj kutiji.

Pakiranja od 5 bočica koje sadrže 5 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Enoksaparin natrij može se sigurno primijeniti s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekcije (vidjeti dio 4.2).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1132/072

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15/09/2016
Datum posljednje obnove odobrenja: 26/08/2021

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Inhixa 100 000 IU (1000 mg)/10 ml otopina za injekciju u višedoznom spremniku

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 000 IU anti-Xa aktivnosti enoksaparinnatrija (što odgovara 1000 mg) u 10,0 ml vode za injekcije.

Jedan ml sadrži 10 000 IU (100 mg) enoksaparinnatrija.

Enoksaparinnatrij je biološka tvar koja se dobiva alkalnom depolimerizacijom benzilnog estera heparina dobivenog iz sluznice svinjskog crijeva.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Benzilni alkohol (150 mg u 10,0 ml)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

Bistra, bezbojna do blijedožuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Inhixa indiciran je u odraslih za:

- profilaksu venske tromboembolijske bolesti u umjereno rizičnih i visokorizičnih kirurških bolesnika, osobito onih koji se podvrgavaju ortopedskim ili općim kirurškim zahvatima, uključujući onkološke kirurške zahvate
- profilaksu venske tromboembolijske bolesti u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću (kao što su akutno zatajenje srca, respiratorna insuficijencija, teške infekcije ili reumatske bolesti) i smanjenom pokretljivošću u kojih je povećan rizik od venske tromboembolije (VTE).
- liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), osim PE-a koji će vjerojatno zahtijevati trombolitičko liječenje ili kirurški zahvat
- produljeno liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću.
- sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize
- akutni koronarni sindrom:
 - liječenje nestabilne angine pectoris i infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta (engl. *non-ST segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI), u kombinaciji s peroralnom primjenom acetilsalicilatne kiseline
 - liječenje akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta (engl. *ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI), uključujući bolesnike koji će se liječiti medikamentozno ili koji će naknadno biti podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (engl. *percutaneous coronary intervention*, PCI)

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti u umjereno rizičnih i visokorizičnih kirurških bolesnika

Tromboembolijski rizik za pojedinog bolesnika može se procijeniti korištenjem validiranog modela stratifikacije rizika.

- U bolesnika s umjerenim rizikom od tromboembolije preporučena doza enoksaparinnatrija je 2000 IU (20 mg) jedanput na dan supkutanom injekcijom. Uvođenje enoksaparinnatrija u dozi od 2000 IU (20 mg) 2 sata prije kirurškog zahvata pokazalo se učinkovitim i sigurnim kod umjereno rizičnih kirurških zahvata.
U umjereno rizičnih bolesnika liječenje enoksaparinnatrijem treba održavati tijekom najmanje 7 - 10 dana, neovisno o statusu oporavka (npr. pokretljivosti). Profilaksu treba nastaviti sve dok bolesnik više ne bude značajno smanjeno pokretan.
- U bolesnika s visokim rizikom od tromboembolije preporučena doza enoksaparinnatrija je 4000 IU (40 mg) jedanput na dan supkutanom injekcijom, a primjenu bi po mogućnosti trebalo započeti 12 sati prije operacije. Ako je potrebno započeti profilaksu enoksaparinnatrijem više od 12 sati prije operacije (npr. u visokorizičnih bolesnika koji čekaju na odgođen ortopedski kirurški zahvat), posljednja se injekcija mora primijeniti najmanje 12 sati prije kirurškog zahvata, a sljedeća 12 sati nakon njega.
 - Za bolesnike koji se podvrgavaju velikom ortopedskom kirurškom zahvatu preporučuje se produljena tromboprofilaksa u trajanju do 5 tjedana.
 - Za bolesnike s visokim rizikom od venske tromboembolije (VTE) koji se podvrgavaju onkološkom kirurškom zahvatu u abdomenu ili zdjelici preporučuje se produljena tromboprofilaksa u trajanju do 4 tjedna.

Profilaksa venske tromboembolije u medikamentozno liječenih bolesnika

Preporučena doza enoksaparinnatrija je 4000 IU (40 mg) jedanput na dan supkutanom injekcijom. Liječenje enoksaparinnatrijem propisuje se na najmanje 6 do 14 dana, neovisno o statusu oporavka (npr. pokretljivosti). Nije utvrđena korist liječenja duljeg od 14 dana.

Liječenje DVT-a i PE-a

Enoksaparinnatrij se može primijeniti supkutano kao jedna injekcija dnevno od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) ili kao dvije injekcije dnevno od 100 IU/kg (1 mg/kg).

Režim doziranja treba odabrati liječnik na temelju individualne ocjene koja uključuje procjenu tromboembolijskog rizika i rizika od krvarenja. Režim doziranja od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan treba koristiti u bolesnika bez komplikacija u kojih je rizik od ponovne pojave VTE-a nizak. Režim doziranja od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan treba koristiti u svih ostalih bolesnika, kao što su pretili bolesnici, bolesnici sa simptomatskim PE-om, rakom, rekurentnim VTE-om ili proksimalnom trombozom (trombozom ilijačne vene).

Liječenje enoksaparinnatrijem u prosjeku se propisuje na 10 dana. Kada je to prikladno, treba uvesti liječenje oralnim antikoagulansima (vidjeti odlomak „Prelazak s enoksaparinnatrija na oralne antikoagulanse i obratno” na kraju dijela 4.2).

U produljenom liječenju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevenciji njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću liječnici moraju pažljivo procijeniti individualne rizike od tromboembolije i krvarenja u bolesnika.

Preporučena doza od 100 IU/kg (1 mg/kg) primjenjuje se dvaput na dan supkutanom injekcijom tijekom 5 do 10 dana nakon čega slijedi doza od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan supkutanom injekcijom u trajanju do 6 mjeseci. Nakon 6 mjeseci liječenja potrebno je ponovno procijeniti korist kontinuiranog liječenja antikoagulansima.

Sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka tijekom hemodijalize

Preporučena doza je 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinnatrija.

U bolesnika s visokim rizikom od krvarenja, dozu treba smanjiti na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) kod dvostrukog žilnog pristupa ili 75 IU/kg (0,75 mg/kg) kod jednostrukog žilnog pristupa.

Tijekom hemodijalize, enoksaparinnatrij treba injicirati kroz arterijsku liniju sustava za dijalizu na početku postupka dijalize. Učinak te doze obično je dovoljan za 4-satnu dijalizu; međutim, ako se utvrde fibrinski prstenovi, npr. nakon dijalize koja traje dulje nego što je uobičajeno, može se primijeniti dodatna doza od 50 do 100 IU/kg (0,5 do 1 mg/kg).

Nema dostupnih podataka o bolesnicima u kojih se enoksaparinnatrij primjenjuje za profilaksu ili liječenje i tijekom postupaka hemodijalize.

Akutni koronarni sindrom: liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja te liječenje akutnog STEMI-ja

- Za liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja, preporučena doza enoksaparinnatrija je 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati supkutanom injekcijom, u kombinaciji s antitrombocitnom terapijom. Liječenje treba održavati tijekom najmanje 2 dana i nastaviti do kliničke stabilizacije. Liječenje obično traje 2 do 8 dana.
Primjena acetilsalicilatne kiseline preporučuje se za sve bolesnike koji nemaju kontraindikacija, uz početnu peroralnu udarnu dozu od 150 do 300 mg (u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni acetilsalicilatnom kiselinom) i dugoročnu terapiju održavanja dozom od 75 do 325 mg/dan, neovisno o strategiji liječenja.
- Za liječenje akutnog STEMI-ja, preporučena doza enoksaparinnatrija je jednokratni intravenski bolus od 3000 IU (30 mg) plus supkutana doza od 100 IU/kg (1 mg/kg), nakon koje slijedi supkutana primjena doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati (najviše 10 000 IU (100 mg) za svaku od prve dvije supkutane doze). Potrebno je istodobno primjenjivati i odgovarajuću antitrombocitnu terapiju, poput peroralne primjene acetilsalicilatne kiseline (75 do 325 mg jedanput na dan), ako nije kontraindicirana. Preporučeno trajanje liječenja je 8 dana ili do otpuštanja iz bolnice, što god nastupi prije. Kada se primjenjuje u kombinaciji s trombolitikom (neovisno o tome je li specifičan za fibrin ili ne), enoksaparinnatrij treba primijeniti u razdoblju od 15 minuta prije do 30 minuta nakon početka fibrinolitike terapije.
 - Za doziranje u bolesnika u dobi od ≤ 75 godina, vidjeti odlomak „Starije osobe”.
 - U bolesnika koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji, ako je posljednja supkutana doza enoksaparinnatrija primijenjena manje od 8 sati prije napuhavanja balona, nije potrebna dodatna doza. Ako je posljednja supkutana injekcija primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona, treba primijeniti intravensku bolusnu dozu enoksaparinnatrija od 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost enoksaparinnatrija u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Kod svih indikacija osim STEMI-ja nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika, osim ako im je narušena bubrežna funkcija (vidjeti odlomak „Oštećenje funkcije bubrega” u nastavku i dio 4.4). Za liječenje akutnog STEMI-ja u starijih bolesnika u dobi od ≤ 75 godina ne smije se primijeniti početna intravenska bolusna doza. Primjenu treba započeti supkutanom dozom od 75 IU/kg (0,75 mg/kg) svakih 12 sati (najviše 7500 IU [75 mg] samo za svaku od prve dvije supkutane doze, nakon kojih se liječenje nastavlja supkutanom dozama od 75 IU/kg [0,75 mg/kg]). Za doziranje u starijih bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije vidjeti odlomak „Oštećenje funkcije bubrega” u nastavku i dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2) i stoga je u tih bolesnika potreban oprez (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Teško oštećenje funkcije bubrega

Enoksaparinnatrij se ne preporučuje za bolesnike u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (klirens kreatinina < 15 ml/min) zbog nedovoljno podataka o primjeni u toj populaciji kod svih indikacija osim sprječavanja nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize.

Tablica za doziranje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina: 15 – 30 ml/min)

<u>Indikacija</u>	<u>Režim doziranja</u>
Profilaksa venske tromboembolijske bolesti	2000 IU (20 mg) supkutano jedanput na dan
Liječenje DVT-a i PE-a	100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano jedanput na dan
Produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću	100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine s.c. jedanput na dan
Liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja	100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano jedanput na dan
Liječenje akutnog STEMI-ja (bolesnici mlađi od 75 godina)	1 x 3000 IU (30 mg) intravenskim bolusom plus 100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano, a zatim 100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano svaka 24 sata
Liječenje akutnog STEMI-ja (bolesnici stariji od 75 godina)	Bez početne intravenske bolusne doze, 100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano, a zatim 100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine supkutano svaka 24 sata

Preporučene prilagodbe doze ne odnose se na primjenu kod hemodijalize.

Umjereno i blago oštećenje funkcije bubrega

Iako se ne preporučuje prilagođavanje doze u bolesnika s umjerenim (klirens kreatinina: 30 – 50 ml/min) i blagim (klirens kreatinina: 50 – 80 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje.

Inhixa višedozna bočica sadržava benzilni alkohol te se ne smije upotrebljavati u novorođenčadi i nedonoščadi (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Lijek Inhixa nije indiciran za intramuskularnu primjenu i ne smije se primijenjivati tim putem.

Za profilaksu venske tromboembolijske bolesti nakon kirurškog zahvata, liječenje DVT-a i PE-a, produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću, te liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja, enoksaparinnatrij treba primjenjivati supkutanom injekcijom.

- Kod akutnog STEMI-ja, liječenje treba započeti jednokratnom intravenskom bolusnom injekcijom, nakon koje se odmah primjenjuje supkutana injekcija.
- Za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize, enoksaparinnatrij se primjenjuje kroz arterijsku liniju sustava za dijalizu.

Kada se koriste višedozne bočice, preporučuje se uporaba tuberkulinske štrcaljke ili njezina ekvivalenta, kako bi se osiguralo izvlačenje odgovarajućeg volumena lijeka.

Tehnika supkutanog injiciranja

Poželjno je primijeniti injekciju dok je bolesnik u ležećem položaju. Enoksaparinnatrij se primjenjuje dubokom supkutanom injekcijom.

Kod uporabe napunjenih štrcaljki mjehurić zraka se ne smije uklanjati iz štrcaljke prije primjene injekcije kako ne bi došlo do gubitka lijeka. Kada količinu lijeka koja će se injicirati morate prilagoditi prema tjelesnoj težini bolesnika, upotrijebite formulaciju u građiranoj napunjenoj štrcaljki i prilagodite volumen izbacivanjem viška prije injekcije. U nekim slučajevima zbog oznaka na štrcaljki neće biti moguće prilagoditi volumen na točnu dozu, pa ga u tom slučaju treba zaokružiti na sljedeću najbližu oznaku.

Lijek treba primjenjivati u anterolateralnu ili posterolateralnu stijenk u abdomena, naizmjenice na lijevu i desnu stranu.

Iglu treba uvesti cijelom dužinom vertikalno u kožni nabor, koji treba nježno držati palcem i kažiprstom. Kožni nabor se ne smije otpustiti sve do završetka injekcije. Mjesto injiciranja ne smije se trljati nakon primjene.

Intravenska (bolusna) injekcija (samo za akutni STEMI)

Kod akutnog STEMI-ja, liječenje treba započeti jednokratnom intravenskom bolusnom injekcijom, nakon koje se odmah primjenjuje supkutana injekcija.

Za intravensku se injekciju može upotrijebiti višedozna bočica ili napunjena štrcaljka.

Enoksaparinnatrij treba primijeniti kroz intravensku liniju. Ne smije se miješati ni primjenjivati istodobno s drugim lijekovima. Da bi se izbjeglo potencijalno miješanje enoksaparinnatrija s drugim lijekovima, odabrani intravenski pristup treba isprati dostatnom količinom otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za infuziju ili 5 %-tne vodene otopine glukoze za injekciju prije i nakon intravenske bolusne primjene enoksaparinnatrija kako bi se uklonili tragovi lijekova s otvora intravenske linije (porta). Enoksaparinnatrij se može sigurno primjenjivati zajedno s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) za infuziju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekcije.

Početna bolusna doza od 3000 IU (30 mg)

Za početnu bolusnu dozu od 3000 IU (30 mg), kod primjene enoksaparinnatrija u građiranoj napunjenoj štrcaljki izbacite višak volumena tako da u njoj ostane samo 3000 IU (30 mg) lijeka. Dozu od 3000 IU (30 mg) tada možete injicirati izravno u intravensku liniju.

Dodatna bolusna doza za PCI kada je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona

U bolesnika koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji potrebno je primijeniti dodatnu intravensku bolusnu dozu od 30 IU/kg (0,3 mg/kg) ako je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona.

Da bi se osigurala točnost malog volumena koji treba injicirati, preporučuje se razrijediti lijek do 300 IU/ml (3 mg/ml).

Da bi se dobila otopina od 300 IU/ml (3 mg/ml) kada se koristi napunjena štrcaljka sa 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrija, preporučuje se upotrijebiti infuzijsku vrećicu volumena 50 ml (npr. s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za infuziju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekcije) na sljedeći način:

Štrcaljkom izvući 30 ml otopine iz infuzijske vrećice i baciti. Injicirati sav sadržaj napunjene štrcaljke sa 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrija u 20 ml otopine koja je preostala u vrećici. Nježno promiješati sadržaj vrećice. Zatim štrcaljkom izvući potreban volumen razrijeđene otopine za primjenu u intravensku liniju.

Nakon završetka razrjeđivanja, volumen koji treba injicirati može se izračunati korištenjem sljedeće jednadžbe [volumen razrijeđene otopine (ml) = bolesnikova tjelesna težina (kg) x 0,1] ili tablice u nastavku. Razrjeđivanje se preporučuje provesti neposredno prije primjene.

Volumen koji treba injicirati kroz intravensku liniju nakon završetka razrjeđivanja do koncentracije od 300 IU (3 mg)/ml

Tjelesna težina	Potrebna doza 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		Volumen koji treba injicirati nakon razrjeđivanja do konačne koncentracije od 300 IU(3 mg)/ml
[kg]	IU	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injekcija u arterijsku liniju

Primjenjuje se kroz arterijsku liniju sustava za dijalizu radi sprječavanja nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize.

Prelazak s enoksaparinnatrija na oralne antikoagulanse i obratno

Prelazak s enoksaparinnatrija na antagoniste vitamina K i obratno

Kliničko praćenje i laboratorijske pretrage (protrombinsko vrijeme izraženo kao internacionalni normalizirani omjer [engl. *International Normalised Ratio*, INR] moraju se intenzivirati radi praćenja učinka antagonista vitamina K.

Budući da je potrebno određeno vrijeme da antagonist vitamina K postigne svoj maksimalan učinak, liječenje enoksaparinnatrijem treba nastaviti u stalnoj dozi onoliko dugo koliko je potrebno da se INR održi unutar željenog terapijskog raspona za određenu indikaciju u dva uzastopna testa.

U bolesnika koji trenutno primaju antagonist vitamina K, njegovu primjenu treba prekinuti, a prvu dozu enoksaparinnatrija primijeniti kada INR padne ispod ciljnog terapijskog raspona.

Prelazak s enoksaparinnatrija na direktne oralne antikoagulanse (DOAK) i obratno

U bolesnika koji trenutno primaju enoksaparinnatrij, njegovu primjenu treba prekinuti, a primjenu DOAK-a započeti 0 do 2 sata prije nego što je trebala biti primijenjena sljedeća doza enoksaparinnatrija, u skladu s informacijama iz sažetka opisa svojstava lijeka za DOAK.

U bolesnika koji trenutno primaju DOAK, prvu dozu enoksaparinnatrija treba primijeniti u vrijeme kada je bolesnik trebao uzeti sljedeću dozu DOAK-a.

Primjena kod spinalne/epiduralne anestezije ili lumbalne punkcije

Ako liječnik odluči primijeniti antikoagulaciju kod epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili lumbalne punkcije, preporučuje se pažljivo neurološko praćenje zbog rizika od neuraksijalnih hematoma (vidjeti dio 4.4).

Pri dozama koje se koriste za profilaksu

Između posljednje injekcije enoksaparinnatrija u profilaktičkim dozama i uvođenja igle ili katetera mora proći razdoblje od najmanje 12 sati bez ikakvih uboda.

Kada se koriste kontinuirane tehnike, prije uklanjanja katetera također mora proći najmanje 12 sati. U bolesnika s klirensom kreatinina od 15 do 30 ml/min, razmotrite udvostručenje vremena do uboda/uvođenja ili uklanjanja katetera na najmanje 24 sata.

Uvođenje enoksaparinnatrija u dozi od 2000 IU (20 mg) 2 sata prije operacije nije kompatibilno s neuraksijalnom anestezijom.

Pri dozama koje se koriste za liječenje

Između posljednje injekcije enoksaparinnatrija u terapijskim dozama i uvođenja igle ili katetera mora proći razdoblje od najmanje 24 sata bez ikakvih uboda (vidjeti i dio 4.3).

Kada se koriste kontinuirane tehnike, prije uklanjanja katetera također moraju proći najmanje 24 sata. U bolesnika s klirensom kreatinina od 15 do 30 ml/min, razmotrite udvostručenje vremena do uboda/uvođenja ili uklanjanja katetera na najmanje 48 sati.

Bolesnici koji primaju dvije doze na dan (tj. 75 IU/kg [0,75 mg/kg] dvaput na dan ili 100 IU/kg [1 mg/kg] dvaput na dan) trebaju preskočiti drugu dozu enoksaparinnatrija kako bi se omogućio dovoljan vremenski razmak prije uvođenja ili uklanjanja katetera.

Razine aktivnosti anti-Xa i dalje su mjerljive u tim vremenskim točkama, pa navedeni vremenski razmaci nisu jamstvo da će se izbjeći neuraksijalni hematom.

Isto tako, razmislite o tome da ne primijenite enoksaparinnatrij najmanje 4 sata nakon spinalne/epiduralne punkcije ili uklanjanja katetera. Vremenski razmak mora se temeljiti na ocjeni koristi i rizika, uzimajući u obzir i rizik od tromboze i rizik od krvarenja u kontekstu postupka i bolesnikovih faktora rizika.

4.3 Kontraindikacije

Enoksaparinnatrij je kontraindiciran u bolesnika sa:

- preosjetljivošću na enoksaparinnatrij, heparin ili njegove derivate, uključujući druge heparine niske molekulske mase, benzilni alkohol ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- anamnezom imunološki posredovane heparinom izazvane trombocitopenije (HIT) u prethodnih 100 dana ili prisutnošću cirkulirajućih protutijela (vidjeti i dio 4.4)
- aktivnim klinički značajnim krvarenjem i stanjima kod kojih postoji visok rizik od krvarenja, uključujući nedavno pretrpljen hemoragijski moždani udar, gastrointestinalni ulkus, prisutnost zloćudne novotvorine kod koje postoji visok rizik od krvarenja, nedavno proveden kirurški zahvat na mozgu, kralježnici ili očima, poznate ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, krvožilne aneurizme ili značajne intraspinalne ili intracerebralne krvožilne abnormalnosti
- spinalnom ili epiduralnom anestezijom ili lokoregionalnom anestezijom kada je enoksaparinnatrij primijenjen za liječenje unutar prethodna 24 sata (vidjeti dio 4.4)

Zbog sadržaja benzilnog alkohola (vidjeti dio 6.1) formulacija enoksaparinnatrija u višedoznoj bočici ne smije se dati novorođenčadi ili nedonoščadi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Heparini niske molekulske mase su biološki lijekovi. Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Općenito

Enoksaparinatrij i drugi heparini niske molekulske mase ne mogu se međusobno zamjenjivati (jedinicu za jedinicu). Ti se lijekovi razlikuju prema načinu proizvodnje, molekulskoj masi, specifičnoj anti-Xa i anti-IIa aktivnosti, jedinicama, dozama te kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti. To dovodi do razlika u farmakokinetici i povezanim biološkim aktivnostima (npr. antitrombinskoj aktivnosti i trombocitnim interakcijama). Stoga se pažljivo moraju razmotriti i slijediti upute za primjenu specifične za svaki pojedini lijek.

Heparinom izazvana trombocitopenija (HIT) u anamnezi (> 100 dana)

Primjena enoksaparinatrija kontraindicirana je u bolesnika koji u anamnezi imaju imunološki posredovan HIT unutar prethodnih 100 dana ili prisutnost cirkulirajućih protutijela (vidjeti dio 4.3). Cirkulirajuća protutijela mogu biti prisutna tijekom nekoliko godina.

Enoksaparinatrij se mora primjenjivati uz osobit oprez u bolesnika koji u anamnezi (> 100 dana) imaju heparinom izazvanu trombocitopeniju bez cirkulirajućih protutijela. Odluka o primjeni enoksaparinatrija u takvom slučaju smije se donijeti tek nakon pažljive ocjene koristi i rizika te razmatranja drugih mogućih neheparinskih terapija (npr. danaparoidnatrija ili lepirudina).

Praćenje broja trombocita

U bolesnika s brojem trombocita ispod 80 G/L koji boluju od maligne bolesti, antikoagulacijska terapija može se razmotriti od slučaja do slučaja i preporučuje se pažljivo praćenje.

Rizik od HIT-a posredovanog protutijelima postoji i kod heparina niske molekulske mase. Ako dođe do trombocitopenije, ona obično nastupa između 5. i 21. dana nakon početka liječenja enoksaparinatrijem.

Rizik od HIT-a veći je u poslijeoperacijskih bolesnika, i to prvenstveno nakon kirurških zahvata na srcu, te u onkoloških bolesnika.

Stoga se preporučuje odrediti broj trombocita prije početka liječenja enoksaparinatrijem i redovito ga kontrolirati tijekom liječenja.

Ako postoje klinički simptomi koji ukazuju na HIT (bilo koja nova epizoda arterijske i/ili venske tromboembolije, bolna kožna lezija na mjestu injiciranja te alergijska ili anafilaktoidna reakcija tijekom liječenja), treba odrediti broj trombocita. Bolesnici moraju biti svjesni da se ti simptomi mogu pojaviti i da u tom slučaju o njima moraju obavijestiti svog liječnika obiteljske medicine.

U praksi, ako se primijeti i potvrdi značajan pad broja trombocita (30 – 50% prvotne vrijednosti), liječenje enoksaparinatrijem mora se odmah prekinuti, a bolesnika prebaciti na neku drugu, neheparinsku antikoagulacijsku terapiju.

Krvarenje

Kao i kod drugih antikoagulanasa, krvarenje se može javiti na bilo kojem mjestu. Ako dođe do krvarenja, treba utvrditi izvor krvarenja i uvesti odgovarajuće liječenje.

Kao i svaki drugi antikoagulans, enoksaparinatrij mora se primjenjivati uz oprez kod stanja kod kojih postoji povećan rizik od krvarenja, kao što su:

- poremećaj hemostaze
- peptički ulkus u anamnezi
- nedavno pretrpljen ishemijski moždani udar
- teška arterijska hipertenzija
- nedavna dijabetička retinopatija
- neurološki ili oftalmološki kirurški zahvat
- istodobna primjena lijekova koji utječu na hemostazu (vidjeti dio 4.5)

Laboratorijske pretrage

U dozama u kojima se koristi za profilaksu venske tromboembolije, enoksaparinnatrij ne utječe značajno na vrijeme krvarenja ni opće parametre zgrušavanja krvi, a ne utječe ni na agregaciju trombocita ni na vezivanje fibrinogena za trombocite.

Kad se primjenjuje u većim dozama, može doći do produljenja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) i aktiviranog vremena zgrušavanja (engl. *activated clotting time*, ACT). Budući da produljenje aPTV-a i ACT-a nisu u linearnoj korelaciji s povećanjem antitrombotske aktivnosti enoksaparinnatrija, nisu prikladna ni pouzdana mjerila za praćenje aktivnosti enoksaparinnatrija.

Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija

Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija ne smiju se izvoditi unutar 24 sata od primjene enoksaparinnatrija u terapijskim dozama (vidjeti i dio 4.3).

Kod primjene enoksaparinnatrija tijekom spinalne/epiduralne anestezije ili spinalne punkcije prijavljeni su slučajevi neuraksijalnih hematoma, koji su doveli do dugoročne ili trajne paralize. Ti su događaji rijetki kada se enoksaparinnatrij primjenjuje u dozama od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan ili nižima. Rizik od tih događaja veći je kod uporabe poslijeoperacijskih trajnih epiduralnih katetera, istodobne primjene dodatnih lijekova koji utječu na hemostazu, poput nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), traumatske ili ponovljene epiduralne ili spinalne punkcije, kao i u bolesnika koji u anamnezi imaju kirurški zahvat na kralježnici ili deformaciju kralježnice.

Da bi se smanjio mogući rizik od krvarenja povezanog s primjenom enoksaparinnatrija tijekom epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili spinalne punkcije, treba uzeti u obzir farmakokinetički profil enoksaparinnatrija (vidjeti dio 5.2). Postavljanje i uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalnu punkciju najbolje je provesti kada je antikoagulacijski učinak enoksaparinnatrija nizak; međutim, točno vrijeme do postizanja dovoljno niskog antikoagulacijskog učinka u svakog pojedinog bolesnika nije poznato. Potrebno je dodatno razmotriti primjenu u bolesnika kojima je klirens kreatinina 15 – 30 ml/min jer je kod njih eliminacija enoksaparina dugotrajnija (vidjeti dio 4.2).

Ako liječnik odluči primijeniti antikoagulans u kontekstu epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili lumbalne punkcije, moraju se provoditi česte kontrole kako bi se uočili bilo kakvi znakovi i simptomi neuroloških oštećenja, kao što su bol u središnjem dijelu leđa, senzorni i motorički deficiti (utrnulost ili slabost u donjim ekstremitetima) te disfunkcija crijeva i/ili mokraćnog mjehura. Bolesnike treba uputiti da odmah prijave pojavu bilo kojeg od prethodno navedenih znakova ili simptoma. Ako se posumnja na znakove ili simptome spinalnog hematoma, potrebni su hitna dijagnoza i liječenje, što uključuje i razmatranje dekompresije leđne moždine, iako takvo liječenje možda neće spriječiti ni poništiti neurološke posljedice.

Nekroza kože / kožni vaskulitis

Kod primjene heparina niske molekulske mase prijavljeni su nekroza kože i kožni vaskulitis, koji zahtijevaju trenutacan prekid liječenja.

Postupci perkutane koronarne intervencije

Kako bi se minimizirao rizik od krvarenja nakon krvožilnog pristupa tijekom liječenja nestabilne angine, NSTEMI-ja i akutnog STEMI-ja, treba se točno pridržavati preporučenih intervala između injekcijskih doza enoksaparinnatrija. Važno je postići hemostazu na mjestu uboda nakon PCI-ja. Ako se koristi pomagalo za okluziju, uvednica se može odmah ukloniti. Ako se provodi ručna kompresija, uvednicu treba ukloniti 6 sati nakon posljednje intravenske/supkutane injekcije enoksaparinnatrija. Ako treba nastaviti liječenje enoksaparinnatrijem, sljedeća doza prema rasporedu smije se primijeniti tek 6 do 8 sati nakon uklanjanja uvednice. Mjesto na kojem je proveden zahvat treba promatrati zbog moguće pojave znakova krvarenja ili nastanka hematoma.

Akutni infektivni endokarditis

Primjena heparina obično se ne preporučuje u bolesnika s akutnim infektivnim endokarditisom, zbog rizika od cerebralnog krvarenja. Ako se takva primjena smatra apsolutno neophodnom, odluka se mora donijeti tek nakon pažljive ocjene koristi i rizika kod svakog pojedinog bolesnika.

Mehanički umjetni srčani zalisci

Primjena enoksaparinnatrija za tromboprofilaksu u bolesnika s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima nije adekvatno ispitana. U bolesnika s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima koji su primali enoksaparinnatrij za tromboprofilaksu prijavljeni su izolirani slučajevi tromboze umjetnog srčanog zaliska. Ometajući faktori, uključujući podležeću bolest i nedovoljno kliničkih podataka, ograničavaju ocjenu tih slučajeva. Neki od tih slučajeva zabilježeni su u trudnica u kojih je tromboza uzrokovala smrt majke i ploda.

Trudnice s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima

Primjena enoksaparinnatrija za tromboprofilaksu u trudnica s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima nije adekvatno ispitana. U kliničkom ispitivanju provedenom u trudnica s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima koje su primale enoksaparinnatrij (100 IU/kg [1 mg/kg] dvaput na dan) za smanjenje rizika od tromboembolije, u 2 od 8 žena nastali su krvni ugrušci koji su uzrokovali opstrukciju zaliska i tako doveli do smrti majke i ploda. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su izolirani slučajevi tromboze zaliska u trudnica s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima koje su primale enoksaparinnatrij za tromboprofilaksu. Trudnice s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima mogu imati povećan rizik od tromboembolije.

Starije osobe

U starijih osoba nije primijećena povećana sklonost krvarenju kod primjene doza iz profilaktičkog raspona. Stariji bolesnici (osobito oni u dobi od 80 ili više godina) mogu imati povećan rizik od komplikacija krvarenja kod primjene terapijskog raspona doza. U bolesnika starijih od 75 godina koji se liječe zbog STEMI-ja preporučuje se pažljivo kliničko praćenje, a može se razmotriti i smanjenje doze (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

- U bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije povećana je izloženost enoksaparinnatriju, što povećava rizik od krvarenja. U tih se bolesnika preporučuje pažljivo kliničko praćenje, a može se razmotriti i biološko praćenje određivanjem anti-Xa aktivnosti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).
- Enoksaparinnatrij se ne preporučuje za bolesnike u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (klirens kreatinina < 15 ml/min) zbog nedovoljno podataka o primjeni u toj populaciji u svim indikacijama osim sprječavanja nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize.
Zbog značajno povećane izloženosti enoksaparinnatriju u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina: 15 – 30 ml/min), preporučuje se prilagoditi doze u terapijskom i profilaktičkom rasponu (vidjeti dio 4.2).
Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s umjerenim (klirens kreatinina: 30 – 50 ml/min) i blagim (klirens kreatinina: 50 – 80 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje funkcije jetre

Enoksaparinnatrij treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije zbog povećane mogućnosti krvarenja. Prilagodba doze na temelju praćenja razina aktivnosti anti-Xa nije pouzdana u bolesnika s cirozom jetre pa se ne preporučuje (vidjeti dio 5.2).

Niska tjelesna težina

U žena i muškaraca niske tjelesne težine (< 45 kg odnosno < 57 kg) primijećeno je povećanje izloženosti enoksaparinu u profilaktičkim dozama (neprilagođenima tjelesnoj težini), koje može povećati rizik od krvarenja. Stoga se u tih bolesnika preporučuje pažljivo kliničko praćenje (vidjeti dio 5.2).

Pretili bolesnici

Pretili bolesnici imaju veći rizik od tromboembolije. Sigurnost i djelotvornost profilaktičkih doza kod pretilih bolesnika (ITM > 30 kg/m²) nisu u potpunosti ustanovljene i ne postoji konsenzus o prilagodbi doze. Te bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma tromboembolije.

Hiperkalijemija

Heparin može suprimirati lučenje aldosterona iz nadbubrežne žlijezde i tako dovesti do hiperkalijemije (vidjeti dio 4.8), osobito u bolesnika sa šećernom bolešću, kroničnim zatajenjem bubrega i otprije postojećom metaboličkom acidozom te bolesnika koji uzimaju lijekove za koje se zna da povišuju razinu kalija (vidjeti dio 4.5). Treba redovito kontrolirati razinu kalija u plazmi, osobito u rizičnih bolesnika.

Benzilni alkohol

Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Intravenska primjena benzilnog alkohola povezana je s ozbiljnim štetnim događajima i smrću u novorođenčadi („sindrom dahtanja“) (vidjeti dio 4.3). Nije poznata minimalna količina benzilnog alkohola kod koje se može javiti toksičnosti. Benzilni alkohol može uzrokovati toksične reakcije u dojenčadi i djece u dobi do 3 godine zbog povećanog rizika od nakupljanja.

Veliki volumen lijekova koji sadržavaju benzilni alkohol moraju se primjenjivati s oprezom i samo ako je to neophodno u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega ili u trudnica zbog rizika od nakupljanja benzilnog alkohola i njegove toksičnosti (metabolička acidoza).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi unutar preporučenog raspona doza, tj. zanemarive količine natrija.

Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza

Prijavljena je akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) nepoznate učestalosti povezana s liječenjem enoksaparinom. U vrijeme propisivanja lijeka potrebno je obavijestiti bolesnike o znakovima i simptomima te ih pomno pratiti zbog kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu enoksaparina i razmotriti zamjensko liječenje (sukladno potrebi).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuje se istodobna primjena

Lijekovi koji utječu na hemostazu (vidjeti dio 4.4)

Preporučuje se da se primjena nekih lijekova koji utječu na hemostazu prekine prije uvođenja enoksaparinu, osim u slučajevima u kojima je njihova primjena strogo indicirana. Ako je ova kombinacija indicirana, enoksaparin treba primjenjivati uz pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje kada je to prikladno. Među te se lijekove ubrajaju:

- sistemski salicilati, acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim dozama te NSAIL-ovi, uključujući ketorolak
- ostali trombolitici (npr. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) i antikoagulansi (vidjeti dio 4.2)

Istodobna primjena uz oprez

Sljedeći se lijekovi mogu primjenjivati zajedno s enoksaparinnatrijem uz oprez:

Ostali lijekovi koji utječu na hemostazu, kao što su:

- inhibitori agregacije trombocita, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u antiagregacijskoj dozi (kardioprotekcija), klopidogetrel, tiklopidin i antagoniste glikoproteina IIb/IIIa indicirane kod akutnog koronarnog sindroma zbog rizika od krvarenja
- dekstran 40
- sistemski glukokortikoidi

Lijekovi koji povišuju razinu kalija

Lijekovi koji povišuju razinu kalija u serumu mogu se primjenjivati istodobno s enoksaparinnatrijem uz pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dokaza da enoksaparin prolazi kroz placentarnu barijeru u ljudi tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće. Nema dostupnih podataka za prvo tromjesečje.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala dokaze fetotoksičnosti ni teratogenosti (vidjeti dio 5.3).

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da enoksaparin minimalno prolazi kroz placentu.

Enoksaparinnatrij se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako liječnik utvrdi da postoji jasna potreba.

Trudnice koje primaju enoksaparinnatrij treba pažljivo pratiti kako bi se uočili mogući znakovi krvarenja ili prekomjerne antikoagulacije te ih treba upozoriti na rizik od krvarenja. Sveukupno, podaci pokazuju da nema dokaza povećanog rizika od krvarenja, trombocitopenije i osteoporoze u odnosu na rizik u žena koje nisu trudne, osim rizika opaženog u trudnica s umjetnim srčanim zaliscima (vidjeti dio 4.4).

Ako se planira epiduralna anestezija, preporučuje se prije toga prekinuti primjenu enoksaparinnatrija (vidjeti dio 4.4).

Budući da benzilni alkohol može prodrijeti kroz posteljicu, preporučuje se upotrijebiti formulaciju koja ne sadržava benzilni alkohol.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se enoksaparin u neizmijenjenom obliku u majčino mlijeko u ljudi. Enoksaparin ili njegovi metaboliti u vrlo su maloj mjeri prelazili u mlijeko ženki štakora u laktaciji.

Oralna apsorpcija enoksaparinnatrija nije izgledna. Inhibitor se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o utjecaju enoksaparinnatrija na plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala ni na kakav učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Enoksaparinnatrij ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Enoksaparinnatrij se ocjenjivao u više od 15 000 bolesnika koji su primali enoksaparinnatrij u kliničkim ispitivanjima. To je uključivalo 1776 slučajeva profilakse DVT-a nakon ortopedskog ili abdominalnog kirurškog zahvata u bolesnika s rizikom od tromboembolijskih komplikacija, 1169 slučajeva profilakse DVT-a u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću i izuzetno ograničenom pokretljivošću, 559 slučajeva liječenja DVT-a praćenog PE-om ili bez njega, 1578 slučajeva liječenja nestabilne angine i infarkta miokarda bez Q-zupca te 10 176 slučajeva liječenja akutnog STEMI-ja.

Režim liječenja enoksaparinnatrijem koji se primjenjivao u tim kliničkim ispitivanjima razlikovao se ovisno o indikacijama. Doza enoksaparinnatrija iznosila je 4000 IU (40 mg) supkutano jedanput na dan za profilaksu DVT-a nakon kirurškog zahvata ili u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću i izuzetno ograničenom pokretljivošću. Kod liječenja DVT-a praćenog PE-om ili bez njega, bolesnici su primali enoksaparinnatrij u supkutanoj dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati ili u supkutanoj dozi od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan. U kliničkim ispitivanjima primjene za liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez Q-zupca, doza je iznosila 100 IU/kg (1 mg/kg) supkutano svakih 12 sati, dok je u kliničkom ispitivanju primjene za liječenje akutnog STEMI-ja režim liječenja enoksaparinnatrijem uključivao primjenu intravenske bolusne doze od 3000 IU (30 mg), nakon koje se primjenjivala supkutana doza od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati.

U kliničkim su ispitivanjima najčešće prijavljene nuspojave bile krvarenja, trombocitopenija i trombocitoza (vidjeti dijelove 4.4 i „Opis odabranih nuspojava” u nastavku).

Sigurnosni profil enoksaparina za produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika koji boluju od aktivne maligne bolesti sličan je sigurnosnom profilu enoksaparina za liječenje DVT-a i PE-a.

Prijavljena je akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) povezana s liječenjem enoksaparinom (vidjeti dio 4.4.).

Tablični prikaz nuspojava

Ostale nuspojave primijećene u kliničkim ispitivanjima i prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (* označava nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet) navedene su u nastavku.

Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\leq 1/10$), često ($\leq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\leq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\leq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sustava nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

- Često: krvarenje, hemoragijska anemija*, trombocitopenija, trombocitoza
- Rijetko: eozinofilija*
- Rijetko: slučajevi imunoalergijske trombocitopenije s trombozom; u nekima od tih slučajeva tromboza je dovela do komplikacija infarkta organa ili ishemije ekstremiteta (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji imunološkog sustava

- Često: alergijska reakcija
- Rijetko: anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, uključujući šok*

Poremećaji živčanog sustava

- Često: glavobolja*

Krvožilni poremećaji

- Rijetko: hematom kralježnice* (ili neuraksijalni hematom). Te su nuspojave dovele do različitih stupnjeva neuroloških oštećenja, uključujući dugotrajnu ili trajnu paralizu (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji jetre i žuči

- Vrlo često: povišene vrijednosti jetrenih enzima (uglavnom transaminaze > 3 puta iznad gornje granice normale)
- Manje često: hepatocelularno oštećenje jetre*
- Rijetko: kolestatsko oštećenje jetre*

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- Često: urtikarija, svrbež, eritem
- Manje često: bulozni dermatitis
- Rijetko: alopecija*
- Rijetko: kožni vaskulitis*, nekroza kože* koja se obično razvija na mjestu injiciranja (tim fenomenima obično prethode purpura ili eritemski plakovi, infiltrirani i bolni).
 - Noduli na mjestu injiciranja* (upalni noduli, koji nisu cistične tvorevine koje sadrže enoksaparin). Oni se povlače nakon nekoliko dana i ne bi trebali dovesti do prekida liječenja.
- Nepoznato: akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

- Rijetko: osteoporoza* nakon dugotrajne terapije (dulje od 3 mjeseca)

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

- Često: hematoma na mjestu injiciranja, bol na mjestu injiciranja, ostale reakcije na mjestu injiciranja (kao što su edem, krvarenje, preosjetljivost, upala, masa, bol ili reakcija)
- Manje često: lokalna nadraženost; nekroza kože na mjestu injiciranja

Pretrage

- Rijetko: hiperkalijemija* (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.)

Opis odabranih nuspojava

Krvarenja

Uključivala su velika krvarenja, prijavljena u najviše 4,2% bolesnika (kirurških bolesnika). Neki od tih slučajeva imali su smrtni ishod. U kirurških su se bolesnika komplikacije krvarenja smatrale velikima: (1) ako je krvarenje uzrokovalo značajan klinički događaj ili (2) ako je krvarenje bilo praćeno padom vrijednosti hemoglobina za ≤ 2 g/dl ili transfuzijom 2 ili više jedinica krvnih pripravaka.

Retroperitonejska i intrakranijalna krvarenja uvijek su se smatrala velikima.

Kao i kod drugih antikoagulanasa, krvarenje može nastupiti ako su prisutni s njime povezani faktori rizika poput: organskih lezija sklonih krvarenju, invazivnih postupaka ili istodobne primjene lijekova koji utječu na hemostazu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Organski sustav	Profilaksa u kirurških bolesnika	Profilaksa u medikamentozno liječenih bolesnika	Liječenje u bolesnika s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	Produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću	Liječenje u bolesnika s nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez Q-zupca	Liječenje u bolesnika s akutnim STEMI-jem
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	<i>Vrlo često:</i> krvarenje ^a <i>Rijetko:</i> retro-peritonejsko krvarenje	<i>Često:</i> krvarenje ^a	<i>Vrlo često:</i> krvarenje ^a <i>Manje često:</i> intrakranijalno krvarenje, retroperitonejsko krvarenje	<i>Često</i> ^β : krvarenje	<i>Često:</i> krvarenje ^a <i>Rijetko:</i> retroperitonejsko krvarenje	<i>Često:</i> krvarenje ^a <i>Manje često:</i> intrakranijalno krvarenje, retroperitonejsko krvarenje

^a: kao što su: hematoma, ekhimoza (osim na mjestu injiciranja), hematoma oko rane, hematurija, epistaksa i gastrointestinalno krvarenje

^β: učestalost se temelji na retrospektivnom ispitivanju na temelju registra koje uključuje 3526 bolesnika (vidjeti dio 5.1)

Trombocitopenija i tromboza (vidjeti dio 4.4 Praćenje broja trombocita)

Organski sustav	Profilaksa u kirurških bolesnika	Profilaksa u medikamentozno liječenih bolesnika	Liječenje u bolesnika s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	Produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika s aktivnom malignom bolešću	Liječenje u bolesnika s nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez Q-zupca	Liječenje u bolesnika s akutnim STEMI-jem
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	<i>Vrlo često:</i> trombocitopenija ^β <i>Često:</i> trombocitopenija	<i>Manje često:</i> trombocitopenija	<i>Vrlo često:</i> trombocitopenija ^β <i>Često:</i> trombocitopenija	<i>Nepoznato:</i> trombocitopenija	<i>Manje često:</i> trombocitopenija	<i>Često:</i> trombocitopenija ^β , trombocitopenija <i>Vrlo rijetko:</i> imunoalergijska trombocitopenija

^β: Povišena razina trombocita > 400 G/l

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost enoksaparinatrija u djece nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.2).

Intravenska primjena benzilnog alkohola povezana je s ozbiljnim štetnim događajima i smrću u novorođenčadi („sindrom dahtanja“) (vidjeti dio 4.3).

Benzilni alkohol može uzrokovati toksične reakcije u dojenčadi i djece u dobi do 3 godine zbog povećanog rizika od nakupljanja (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Slučajno predoziranje enoksaparinnatrijem nakon intravenske, ekstrakorporalne ili supkutane primjene može dovesti do komplikacija u vidu krvarenja. Nije izgledno da će se enoksaparinnatrij apsorbirati nakon peroralne primjene, čak ni ako se primijene visoke doze.

Liječenje

Antikoagulacijski učinci mogu se u velikoj mjeri neutralizirati sporom intravenskom injekcijom protamina. Doza protamina ovisi o injiciranoj dozi enoksaparinnatrija; ako je enoksaparinnatrij primijenjen unutar prethodnih 8 sati, 1 mg protamina neutralizira antikoagulacijski učinak 100 IU (1 mg) enoksaparinnatrija. Ako se enoksaparinnatrij injicirao više od 8 sati prije primjene protamina ili ako se utvrdi da treba primijeniti još jednu dozu protamina, može se primijeniti infuzija 0,5 mg protamina po 100 IU (1 mg) enoksaparinnatrija. Ako je od injekcije enoksaparinnatrija prošlo 12 sati, primjena protamina možda ni neće biti potrebna. Međutim, čak i kada se primijene visoke doze protamina, anti-Xa aktivnost enoksaparinnatrija nikada se u potpunosti ne neutralizira (maksimalno 60%) (vidjeti informacije o lijeku za soli protamina).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici, heparinska skupina. ATK oznaka: B01A B05

Inhixa je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodinamički učinci

Enoksaparin je heparin niske molekulske mase, srednje vrijednosti molekulske mase od približno 4500 daltona, u kojem su antitrombotska i antikoagulacijska aktivnost standardnog heparina razdvojene. Djelatna tvar je natrijeva sol.

U pročišćenom sustavu *in vitro*, enoksaparinnatrij ostvaruje snažnu anti-Xa aktivnost (približno 100 IU/mg) i slabu anti-IIa ili antitrombinsku aktivnost (približno 28 IU/mg), uz omjer od 3,6. U tim antikoagulacijskim aktivnostima posreduje antitrombin III (ATIII), što u ljudi dovodi do antitrombotske aktivnosti.

Osim anti-Xa i anti-IIa aktivnosti, u zdravih dobrovoljaca i bolesnika te u nekliničkim modelima utvrđena su i dodatna antitrombotska i protuupalna svojstva enoksaparina.

Ona uključuju o ATIII ovisnu inhibiciju drugih faktora zgrušavanja, primjerice faktora VIIa, indukciju otpuštanja endogenog inhibitora puta tkivnog faktora (engl. *tissue factor pathway inhibitor*, TFPI), kao i smanjeno otpuštanje von Willebrandova faktora (vWF) iz krvožilnog endotela u krvotok. Poznato je da ti faktori pridonose sveukupnom antitrombotskom učinku enoksaparinnatrija.

Kada se koristi za profilaktičko liječenje, enoksaparinnatrij ne utječe značajno na aPTV. Kada se koristi za kurativno liječenje, enoksaparinnatrij može produljiti aPTV 1,5 – 2,2 puta u odnosu na kontrolno vrijeme pri vršnoj aktivnosti.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti povezane s kirurškim zahvatom

Produljena profilaksa VTE-a nakon ortopedskog kirurškog zahvata

U dvostruko slijepom ispitivanju produljene profilakse u bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu zamjene kuka, 179 bolesnika bez venske tromboembolijske bolesti, koji su prvotno (tijekom hospitalizacije) bili liječeni enoksaparinnatrijem u supkutanoj dozi od 4000 IU (40 mg), randomizirano je da nakon otpusta iz bolnice prima enoksaparinnatrij u dozi od 4000 IU (40 mg) (n=90) supkutano jedanput na dan ili placebo (n=89) tijekom 3 tjedna. Incidencija DVT-a tijekom produljene profilakse bila je značajno niža uz enoksaparinnatrij nego uz placebo, a nije prijavljen nijedan slučaj PE-a. Nije došlo do velikih krvarenja.

Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tablici.

	Enoksaparinnatrij 4000 IU (40 mg) jedanput na dan supkutano n (%)	Placebo jedanput na dan supkutano n (%)
Svi liječeni bolesnici koji su primali produljenu profilaksu	90 (100)	89 (100)
Ukupni VTE (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
• Ukupni DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimalni DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p vrijednost naspram placeba = 0,008

[#]p vrijednost naspram placeba = 0,537

U drugom dvostruko slijepom ispitivanju, 262 bolesnika bez VTE-a podvrgnuta kirurškom zahvatu zamjene kuka, koja su prvotno (tijekom hospitalizacije) bila liječena enoksaparinnatrijem u supkutanoj dozi od 4000 IU (40 mg), randomizirana su da nakon otpuštanja iz bolnice primaju enoksaparinnatrij u dozi od 4000 IU (40 mg) (n=131) supkutano jedanput na dan ili placebo (n=131) tijekom 3 tjedna. Slično kao i u prvom ispitivanju, incidencija VTE-a tijekom produljene profilakse bila je značajno niža uz enoksaparinnatrij nego uz placebo i za ukupni VTE (21 uz enoksaparinnatrij [16%] naspram 45 uz placebo [34,4%]; p=0,001) i za proksimalni DVT (8 uz enoksaparinnatrij [6,1%] naspram 28 uz placebo [21,4%]; p > 0,001). Nije utvrđena razlika u velikim krvarenjima između skupine liječene enoksaparinnatrijem i one koja je primala placebo.

Produljena profilaksa DVT-a nakon onkološkog kirurškog zahvata

Dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje uspoređivalo je sigurnost i djelotvornost četverotjednog i jednotjednog režima profilakse enoksaparinnatrijem u 332 bolesnika podvrgnuta elektivnom onkološkom kirurškom zahvatu u abdomenu ili zdjelici. Bolesnici su primali enoksaparinnatrij (4000 IU [40 mg] supkutano) svakodnevno tijekom 6 do 10 dana, nakon čega su bili randomizirani za primanje enoksaparinnatrija ili placeba tijekom još 21 dana. Obostrana venografija provedena je između 25. i 31. dana, ili ranije ako su se pojavili simptomi venske tromboembolije. Bolesnike se pratilo tijekom tri mjeseca. Profilaksa enoksaparinnatrijem tijekom četiri tjedna nakon onkološkog kirurškog zahvata u abdomenu ili zdjelici značajno je snizila incidenciju tromboze potvrđene venografijom u usporedbi s jednotjednom profilaksom enoksaparinnatrijem. Stopa venske tromboembolije na kraju dvostruko slijepog razdoblja iznosila je 12,0% (n=20) u skupini koja je primala placebo te 4,8% (n=8) u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem; p=0,02. Ta je razlika bila prisutna i nakon tri mjeseca (13,8% naspram 5,5% [n=23 naspram 9], p=0,01). Nije bilo razlika u stopama krvarenja ili drugih komplikacija tijekom dvostruko slijepog razdoblja i tijekom razdoblja praćenja.

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću za koju se očekuje da će ograničiti pokretljivost

U dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju s paralelnim skupinama, enoksaparinnatrij u dozi od 2000 IU (20 mg) ili 4000 IU (40 mg) supkutano jedanput na dan uspoređivao se s placebom u profilaksi DVT-a u medikamentozno liječenih bolesnika s izuzetno ograničenom pokretljivošću

tijekom akutne bolesti (što se definiralo kao duljina hodne pruge < 10 metara tijekom ≥ 3 dana). U tom su ispitivanju sudjelovali bolesnici sa zatajenjem srca (NYHA kategorije III ili IV), akutnim respiratornim zatajenjem ili kompliciranom kroničnom respiratornom insuficijencijom te akutnom infekcijom ili akutnom reumatskom bolešću, povezanim s najmanje jednim faktorom rizika za VTE (dob ≤ 75 godina, rak, prethodni VTE, pretilost, varikozne vene, hormonska terapija te kronično srčano ili respiratorno zatajenje).

U ispitivanje su bila uključena ukupno 1102 bolesnika, a liječeno je njih 1073. Liječenje je trajalo 6 do 14 dana (medijan trajanja: 7 dana). Kada se primjenjivao u dozi od 4000 IU (40 mg) supkutano jedanput na dan, enoksaparinnatrij je značajno snizio incidenciju VTE-a u odnosu na placebo. Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tablici.

	Enoksaparinnatrij 2000 IU (20 mg) jedanput na dan supkutano n (%)	Enoksaparinnatrij 4000 IU (40 mg) jedanput na dan supkutano n (%)	Placebo n (%)
Svi medikamentozno liječeni bolesnici koji su primali terapiju tijekom akutne bolesti	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Ukupni VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Ukupni DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimalni DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venski tromboembolijski događaji koji su uključivali DVT, PE i smrtnu slučajevu za koje se smatralo da im je uzrok tromboembolija

*p vrijednost u odnosu na placebo = 0,0002

Približno 3 mjeseca nakon uključivanja u ispitivanje, incidencija VTE-a i dalje je bila značajno niža u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 4000 IU (40 mg) nego u onoj koja je primala placebo. Stopa svih krvarenja i velikih krvarenja iznosila je 8,6% odnosno 1,1% u skupini koja je primala placebo, 11,7% odnosno 0,3% u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 2000 IU (20 mg) te 12,6% odnosno 1,7% u skupini koja je primala enoksaparinnatrij u dozi od 4000 IU (40 mg).

Liječenje DVT-a praćenog PE-om ili bez njega

U multicentričnom ispitivanju s paralelnim skupinama, 900 bolesnika s akutnim DVT-om donjih ekstremiteta, praćenim PE-om ili bez njega, bilo je randomizirano za bolničko liječenje (i) enoksaparinnatrijem u dozi od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) supkutano jedanput na dan, (ii) enoksaparinnatrijem u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) supkutano svakih 12 sati ili (iii) intravenskim bolusom heparina (5000 IU) nakon kojega je uslijedila kontinuirana infuzija (primijenjena radi postizanja aPTV-a od 55 do 85 sekundi). U ispitivanju je randomizirano ukupno 900 bolesnika i svi su bili liječeni. Svi su bolesnici primali i varfarinnatrij (doza se prilagođavala prema protrombinskom vremenu radi postizanja INR-a od 2,0 do 3,0), počevši 72 sata nakon početka liječenja enoksaparinnatrijem ili standardnim heparinom pa tijekom razdoblja od 90 dana. Liječenje enoksaparinnatrijem ili standardnim heparinom primjenjivalo se tijekom najmanje 5 dana i do postizanja ciljnog INR-a uz varfarinnatrij. Oba režima liječenja enoksaparinnatrijem bila su ekvivalentna liječenju standardnim heparinom s obzirom na smanjenje rizika od rekurentne venske tromboembolije (DVT-a i/ili PE-a). Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tablici.

	Enoksaparinnatrij 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan supkutano n (%)	Enoksaparinnatrij 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan supkutano n (%)	Heparin - intravenska terapija prilagođena prema aPTV-u n (%)
Svi liječeni bolesnici s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Ukupni VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Samo DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimalni DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venski tromboembolijski događaj (DVT i/ili PE)

*Intervali pouzdanosti od 95% za razlike između liječenja za ukupni VTE bili su:

- enoksaparinnatrij jedanput na dan naspram heparina (-3,0 do 3,5)
- enoksaparinnatrij svakih 12 sati naspram heparina (-4,2 do 1,7).

Stopa velikih krvarenja iznosila je 1,7% u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan, 1,3% u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan te 2,1% u skupini koja je primala heparin.

Produljeno liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponavljanja u bolesnika s aktivnom malignom bolešću

U kliničkim ispitivanjima s ograničenim brojem bolesnika, prijavljene stope ponovljenih VTE-a u bolesnika liječenih enoksaparinom koji se primjenjuje jedanput ili dva puta dnevno tijekom 3 do 6 mjeseci izgledaju usporedivo s onima liječenih varfarinom.

Učinkovitost u stvarnom okruženju procijenjena je u kohorti od 4451 bolesnika sa simptomatskim VTE-om i aktivnom malignom bolešću iz internacionalnog registra bolesnika koji imaju VTE i druga trombotska stanja (RIETE). Ukupno 3526 bolesnika primalo je enoksaparin supkutano u razdoblju do 6 mjeseci, a 925 bolesnika supkutano je primalo tinzaparin ili dalteparin. Među 3526 bolesnika koji su liječeni enoksaparinom, 891 bolesnik liječen je s 1,5 mg/kg jedanput dnevno kao početno liječenje i produljeno liječenje u razdoblju do 6 mjeseci (samo jedanput dnevno), 1854 bolesnika primali su početni režim doziranja od 1,0 mg/kg dva puta dnevno i produljeno liječenje tijekom do 6 mjeseci (samo dva puta dnevno), a 687 bolesnika primalo je 1,0 mg/kg dva puta dnevno kao početno liječenje nakon čega je slijedilo 1,5 mg/kg jedanput dnevno (prvo dva puta dnevno, a zatim jedanput dnevno) kao produljeno liječenje u razdoblju do 6 mjeseci. Srednje trajanje liječenja do promjene režima doziranja iznosilo je 17 dana, a medijan trajanja liječenja do promjene režima doziranja iznosio je 8 dana. Nije bilo značajne razlike u stopi ponavljanja VTE-a između dviju skupina liječenja (vidjeti tablicu), pri čemu je enoksaparin zadovoljavao unaprijed određeni kriterij neinferiornosti od 1,5 (HR prilagođen relevantnim kovarijatama 0,817; 95% CI: 0,499-1,336). Nije bilo statistički značajne razlike između dviju liječenih skupina s obzirom na relativne rizike od velikog (smrtonosnog ili nesmrtonosnog) krvarenja i smrti zbog bilo kojeg uzroka (vidjeti tablicu).

Tablica. Djelotvornost i sigurnost ishoda u ispitivanju RIETECAT

Ishod	Enoksaparin N=3526	Drugi heparini niske molekulske mase N=925	Prilagođeni omjeri hazarda enoksaparin/drugi heparini niske molekulske mase [95% interval pouzdanosti]
Ponavljanje VTE-a	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817 [0,499-1,336]

Velika krvarenja	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522 [0,899-2,577]
Manja krvarenja	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881 [0,550-1,410]
Ukupna smrtnost	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974 [0,813-1,165]

U nastavku se nalazi pregled ishoda prema režimu liječenja koji je korišten u ispitivanju RIETECAT među ispitanicima koji su 6 mjeseci sudjelovali u ispitivanju:

Tablica. Ishodi nakon 6 mjeseci u bolesnika koji su završili liječenje od 6 mjeseci, prema različitim režimima doziranja

Ishod N (%) (95% CI)	Enoksaparin svi režimi doziranja	Enoksaparin – svi režimi doziranja					drugi heparini niske molekulske mase – odobreni u EU
		Enoksaparin jedanput dnevno	Enoksaparin dva puta dnevno	Enoksaparin s dva puta dnevno na jedanput dnevno	Enoksaparin s jedanput dnevno na dva puta dnevno	Enoksaparin više od jedne promjene režima	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Ponavljanje VTE-a	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Velika krvarenja (smrtonosna ili nesmrtonosna)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Klinički značajna manja krvarenja	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Smrt zbog bilo kojeg uzroka	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
Smrt povezana sa smrtonosnom plućnom embolijom ili smrtonosnim krvarenjem	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%) -	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 (2,6%) (1,1%-4,1%)
*interval pouzdanosti iznosi 95% za sve podatke							

Liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovao je 3171 bolesnik uključen u ispitivanje u akutnoj fazi nestabilne angine ili infarkta miokarda bez Q-zupca. Bolesnici su bili randomizirani da u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (100 do 325 mg jedanput na dan) primaju enoksaparin natrij u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) supkutano svakih 12 sati ili nefrakcionirani heparin u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u. Bolesnici su se morali liječiti u bolnici tijekom najmanje 2 a najviše 8 dana, do kliničke stabilizacije, postupaka revaskularizacije ili otpusta iz bolnice. Bolesnike se moralo pratiti do 30 dana. U usporedbi s heparinom, enoksaparin natrij je značajno snizio kombiniranu incidenciju angine pektoris, infarkta miokarda i smrti, uz sniženje s 19,8 na 16,6% (smanjenje relativnog rizika: 16,2%) 14. dana. To sniženje kombinirane incidencije bilo je održano nakon 30 dana (s 23,3 na 19,8%; smanjenje relativnog rizika: 15%).

Nije bilo značajnih razlika u velikim krvarenjima, iako je krvarenje na mjestu supkutanog injiciranja bilo češće.

Liječenje akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovalo je 20 479 bolesnika sa STEMI-jem koji su bili kandidati za primanje fibrinolitičke terapije. Bolesnici su bili randomizirani za primanje enoksaparinnatrija u jednokratnoj bolusnoj dozi od 3000 IU (30 mg) intravenski plus 100 IU/kg (1 mg/kg) supkutano, nakon kojih su slijedile supkutane injekcije enoksaparinnatrija u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati, ili za primanje nefrakcioniranog heparina u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u tijekom 48 sati. Svi su bolesnici primali i acetilsalicilatnu kiselinu tijekom najmanje 30 dana. Strategija doziranja enoksaparinnatrija bila je prilagođena u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i starijih bolesnika u dobi od najmanje 75 godina. Supkutane injekcije enoksaparinnatrija primjenjivale su se do otpusta iz bolnice ili tijekom najviše osam dana (što god je nastupilo prvo).

4716 bolesnika podvrgnuto je perkutanoj koronarnoj intervenciji uz primjenu antitrombotske potpore zaslijepljenim ispitivanim lijekom. Dakle, u bolesnika koji su primali enoksaparinnatrij PCI je proveden uz primjenu enoksaparinnatrija (bez prelaska na drugi lijek) prema režimu utvrđenom u prethodnim ispitivanjima, tj. bez dodatne doze ako je posljednja supkutana doza primijenjena manje od 8 sati prije napuhavanja balona, odnosno uz intravensku bolusnu dozu enoksaparinnatrija od 30 IU/kg (0,3 mg/kg) ako je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona.

U usporedbi s nefrakcioniranim heparinom, enoksaparinnatrij je značajno snizio incidenciju primarne mjere ishoda, koja je objedinjavala smrt zbog bilo kojeg uzroka ili ponovljeni infarkt miokarda unutar prvih 30 dana nakon randomizacije (9,9% u skupini koja je primala enoksaparinnatrij u usporedbi s 12,0% u skupini koja je primala nefrakcionirani heparin), uz smanjenje relativnog rizika za 17% ($p < 0,001$).

Terapijska korist enoksaparinnatrija, koja je primijećena kod niza ishoda djelotvornosti, nastupila je nakon 48 sati, kada je zabilježeno smanjenje relativnog rizika od ponovljenog infarkta miokarda za 35% u usporedbi s liječenjem nefrakcioniranim heparinom ($p < 0,001$).

Povoljan učinak enoksaparinnatrija na primarnu mjeru ishoda bio je dosljedan u svim ključnim podskupinama, uključujući podskupine prema dobi, spolu, mjestu infarkta, šećernoj bolesti u anamnezi, infarktu miokarda u anamnezi, vrsti primijenjenog fibrinolitika i vremenu do liječenja ispitivanim lijekom.

Primijećena je značajna terapijska korist enoksaparinnatrija u usporedbi s nefrakcioniranim heparinom u bolesnika podvrgnutih perkutanoj koronarnoj intervenciji unutar 30 dana nakon randomizacije (smanjenje relativnog rizika za 23%) ili medikamentoznom liječenju (smanjenje relativnog rizika za 15%; $p=0,27$ za interakciju).

Stopa kompozitne mjere ishoda, koja je uključivala smrt, ponovljeni infarkt miokarda ili intrakranijalno krvarenje (mjerilo neto kliničke koristi), nakon 30 dana bila je značajno niža ($p < 0,0001$) u skupini koja je primala enoksaparinnatrij (10,1%) nego u onoj liječenoj heparinom (12,2%), što predstavlja smanjenje relativnog rizika za 17% u korist liječenja enoksaparinnatrijem. Incidencija velikih krvarenja nakon 30 dana bila je značajno viša ($p < 0,0001$) u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem (2,1%) nego u onoj koja je primala heparin (1,4%). Incidencija gastrointestinalnog krvarenja bila je viša u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem (0,5%) nego u onoj koja je primala heparin (0,1%), dok je incidencija intrakranijalnog krvarenja bila slična u obje skupine (0,8% uz enoksaparinnatrij naspram 0,7% uz heparin).

Povoljan učinak enoksaparinnatrija na primarnu mjeru ishoda primijećen tijekom prvih 30 dana održao se tijekom 12-mjesečnog razdoblja praćenja.

Oštećenje funkcije jetre

Prema podacima iz literature, čini se da je primjena enoksaparinnatrija u dozi od 4000 IU (40 mg) u bolesnika s cirozom (Child-Pugh stadij B-C) sigurna i učinkovita za sprječavanje tromboze portalne vene. Treba napomenuti da ispitivanja literature mogu imati ograničenja. Potreban je oprez u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije jer u tih bolesnika postoji povećana mogućnost krvarenja (vidjeti dio 4.4), a nisu provedena formalna ispitivanja utvrđivanja doze u bolesnika s cirozom (Child-Pugh stadij A, B i C).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opće značajke

Farmakokinetički parametri enoksaparinnatrija prvenstveno su se ocjenjivali s obzirom na vremensku krivulju plazmatske anti-Xa aktivnosti, kao i anti-IIa aktivnosti, pri preporučenim rasponima doza nakon jednokratne i ponovljene supkutane primjene te nakon jednokratne intravenske primjene. Anti-Xa i anti-IIa farmakokinetička aktivnost kvantificirala se uz pomoć validiranih amidolitičkih metoda.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost enoksaparinnatrija nakon supkutane injekcije, na temelju anti-Xa aktivnosti, iznosi gotovo 100%.

Mogu se koristiti različite doze i formulacije te režimi doziranja.

Srednja vrijednost vršne plazmatske anti-Xa aktivnosti primjećuje se 3 do 5 sati nakon supkutane injekcije, a iznosi približno 0,2, 0,4, 1,0 odnosno 1,3 anti-Xa IU/ml nakon jednokratne supkutane primjene doze od 2000 IU (20 mg), 4000 IU (40 mg), 100 IU/kg (1 mg/kg) odnosno 150 IU/kg (1,5 mg/kg).

Intravenska bolusna doza od 3000 IU (30 mg) i neposredno zatim supkutane doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati dovele su do početne vršne anti-Xa aktivnosti od 1,16 IU/ml (n=16) i prosječne izloženosti koja je iznosila 88% razine u stanju dinamičke ravnoteže. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se drugog dana liječenja.

Nakon ponovljene supkutane primjene doze od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan i 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan u zdravih dobrovoljaca, stanje dinamičke ravnoteže postiže se 2. dana, uz prosječan omjer izloženosti koji je približno 15% veći nego nakon jednokratne doze. Nakon ponovljene supkutane primjene doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan, stanje dinamičke ravnoteže postiže se između 3. i 4. dana, uz srednju vrijednost izloženosti koja je približno 65% veća nego nakon jednokratne doze te srednju vrijednost najviše i najniže anti-Xa aktivnosti od približno 1,2 odnosno 0,52 IU/ml.

Injekcijski volumen i koncentracija doze u rasponu od 100 do 200 mg/ml ne utječu na farmakokinetičke parametre u zdravih dobrovoljaca.

Čini se da je farmakokinetika enoksaparinnatrija linearna u svim preporučenim rasponima doza. Intraindividualna i interindividualna varijabilnost je niska. Nakon ponovljene supkutane primjene ne dolazi do nakupljanja.

Plazmatska anti-IIa aktivnost nakon supkutane primjene približno je desetostruko niža nego anti-Xa aktivnost. Srednja vrijednost vršne anti-IIa aktivnosti bilježi se približno 3 do 4 sata nakon supkutane injekcije te doseže vrijednosti od 0,13 IU/ml i 0,19 IU/ml nakon ponovljene primjene doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan odnosno 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan.

Distribucija

Volumen distribucije anti-Xa aktivnosti enoksaparinnatrija iznosi približno 4,3 litre i gotovo je jednak volumenu krvi.

Biotransformacija

Enoksaparinnatrij se prvenstveno metabolizira u jetri procesima desulfatacije i/ili depolimerizacije, kojima se razgrađuje na elemente manje molekulske mase i uvelike smanjene biološke aktivnosti.

Eliminacija

Enoksaparinnatrij je tvar s niskom stopom klirensa; srednja vrijednost plazmatskog klirensa anti-Xa aktivnosti nakon 6-satne intravenske infuzije doze od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) iznosi 0,74 l/h.

Čini se da je eliminacija jednofazna, a poluvijek se kreće u rasponu od približno 5 sati nakon jednokratne supkutane doze do približno 7 sati nakon ponovljene primjene.

Bubrežni klirens aktivnih fragmenata predstavlja približno 10% primijenjene doze, dok na ukupno izlučivanje aktivnih i neaktivnih fragmenata putem bubrega otpada približno 40% doze.

Posebne populacije

Starije osobe

Prema rezultatima populacijske farmakokinetičke analize, kinetički profil enoksaparinnatrija ne razlikuje se između starijih i mlađih ispitanika ako je bubrežna funkcija normalna. Međutim, poznato je da se bubrežna funkcija smanjuje s porastom dobi, pa eliminacija enoksaparinnatrija može biti smanjena u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju provedenom u bolesnika s uznapredovalom cirozom liječenih enoksaparinnatrijem u dozi od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan, smanjenje vršne anti-Xa aktivnosti bilo je povezano s povećanjem težine oštećenja jetrene funkcije (koja se ocjenjivala prema Child-Pugh klasifikaciji). To se smanjenje prvenstveno pripisalo padu razine ATIII kao posljedici smanjene sinteze ATIII u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Oštećenje funkcije bubrega

Primijećen je linearan odnos između plazmatskog klirensa anti-Xa aktivnosti i klirensa kreatinina u stanju dinamičke ravnoteže, što upućuje na smanjen klirens enoksaparinnatrija u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Izloženost anti-Xa aktivnosti, izražena kao AUC, u stanju dinamičke ravnoteže neznatno je povišena kod blagog (klirens kreatinina: 50 – 80 ml/min) i umjerenog (klirens kreatinina: 30 – 50 ml/min) oštećenja bubrežne funkcije nakon ponovljene supkutane primjene doze od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min), AUC u stanju dinamičke ravnoteže značajno je povišen za prosječno 65% nakon ponovljene supkutane primjene doze od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.2).

Hemodijaliza

Nakon jednokratne intravenske doze od 25 IU (0,25 mg/kg), 50 IU (0,50 mg/kg) ili 100 IU/kg (1,0 mg/kg), farmakokinetika enoksaparinnatrija činila se sličnom onoj u kontrolnoj skupini, ali je AUC bio dvostruko viši nego u kontrolnoj skupini.

Tjelesna težina

Nakon ponovljene primjene supkutane doze od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan, srednja vrijednost AUC-a anti-Xa aktivnosti u stanju dinamičke ravnoteže bila je neznatno viša u pretilih zdravih dobrovoljaca (ITM: 30 – 48 kg/m²) nego u nepretimih kontrolnih ispitanika, dok vršna plazmatska anti-Xa aktivnost nije bila povećana. Klirens prilagođen prema tjelesnoj težini u pretilih ispitanika manji je kod supkutane primjene.

Kod primjene doza koje nisu bile prilagođene prema tjelesnoj težini, nakon jednokratne supkutane doze od 4000 IU (40 mg) utvrđeno je da je izloženost anti-Xa aktivnosti bila 52% veća kod žena niske tjelesne težine (< 45 kg) i 27% veća kod muškaraca niske tjelesne težine (< 57 kg) u usporedbi s kontrolnim ispitanicima normalne tjelesne težine (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Nisu primijećene farmakokinetičke interakcije između enoksaparinnatrija i trombolitika pri njihovoj istodobnoj primjeni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Osim antikoagulacijskih učinaka enoksaparinnatrija, nije bilo dokaza štetnih učinaka pri dozi od 15 mg/kg na dan u 13-tjednom ispitivanju toksičnosti supkutane primjene ni u štakora ni u pasa, te pri dozi od 10 mg/kg na dan u 26-tjednom ispitivanju toksičnosti supkutane i intravenske primjene ni u štakora ni u majmuna.

Enoksaparinnatrij nije pokazao mutageno djelovanje u testovima *in vitro*, uključujući Amesov test i test mutacija na mišjim stanicama limfoma, kao ni klastogeno djelovanje u testu kromosomskih aberacija na ljudskim limfocitima *in vitro* i testu kromosomskih aberacija na stanicama koštane srži štakora *in vivo*.

Ispitivanja provedena na skotnim ženjkama štakora i kunića pri supkutanim dozama enoksaparinnatrija do 30 mg/kg/dan nisu otkrila dokaze teratogenih učinaka ni fetotoksičnosti. Utvrđeno je da enoksaparinnatrij ne utječe na plodnost ni reproduktivnu sposobnost mužjaka i ženki štakora pri supkutanim dozama do 20 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Benzilni alkohol
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Supkutana injekcija

Ne miješati s drugim lijekovima.

Intravenska (bolusna) injekcija (samo za akutni STEMI)

Ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon prvog otvaranja

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazane su tijekom 28 dana pri 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, jednom kad se otvori, lijek se može čuvati maksimalno 28 dana na temperaturi ispod 25 °C. Ostala vremena čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

Nakon razrjeđivanja otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom otopinom glukoze za injekciju.

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazane su tijekom 8 sati pri 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja isključuje rizik od kontaminacije mikrobima, lijek se mora upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, ostala vremena i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.

Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja i razrjeđivanja lijeka pogledajte dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10 ml otopine u bočici od prozirnog, bezbojnog stakla tipa I, s gumenim čepom i bijelim zatvaračem od aluminijske i plastike u kartonskoj kutiji.

Pakiranja od 1 ili 5 bočica koje sadrže 10 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Enoksaparin natrij može se sigurno primijeniti s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili 5 %-tnom vodenom otopinom glukoze za injekcije (vidjeti dio 4.2).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15/09/2016
Datum posljednje obnove odobrenja: 26/08/2021

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd.
No. 19, Gaoxinzhongyi Road, Hi-tech Industrial Park,
Nanshan District,
Shenzhen City,
Guangdong Province,
518057, Narodna Republika Kina

Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Group Co., Ltd.
No. 1 Rongtian Road, Kengzi Sub-district
Pingshan District, Shenzhen
518122, Narodna Republika Kina

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varšava
Poljska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili

minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (Pakiranje od 1, 2, 6, 10, 20, 50 ili 90)****1. NAZIV LIJEKA**

Inhixa 2000 IU (20 mg)/0,2 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki enoksaparinnatrij

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka (0,2 ml) sadrži 2000 IU (20 mg) enoksaparinnatrija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka

2 napunjene štrcaljke

6 napunjenih štrcaljki

10 napunjenih štrcaljki

20 napunjenih štrcaljki

50 napunjenih štrcaljki

2 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu

6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

10 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

20 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

90 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

10 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

20 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

2 napunjene štrcaljke sa UltraSafe Passive štitnikom za iglu

6 napunjenih štrcaljki sa UltraSafe Passive štitnikom za iglu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

supkutana primjena/ intravenska primjena

ekstrakorporalna primjena (u sustavu za dijalizu).

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Razrijeđena otopina mora se upotrijebiti unutar 8 sati.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Inhixa 2000 IU (20 mg)/0,2 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**NAPUNJENA ŠTRCALJKA****1. NAZIV LIJEKA**

Inhixa 2000 IU (20 mg)/0,2 ml injekcija
enoksaparinnatrij
s.c./i.v./ekstrakorporalno

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow

3. ROK VALJANOSTI**4. BROJ SERIJE****5. DRUGO**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Inhixa 2000 IU (20 mg)/0,2 ml injekcija
enoksaparin natrij **enoxaparin sodium**
s.c./i.v./ekstrakorporalno

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (Pakiranje od 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 ili 90)****1. NAZIV LIJEKA**

Inhixa 4000 IU (40 mg)/0,4 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki enoksaparinnatrij

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka (0,4 ml) sadrži 4000 IU (40 mg) enoksaparinnatrija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju

2 napunjene štrcaljke

5 napunjenih štrcaljki

6 napunjenih štrcaljki

10 napunjenih štrcaljki

20 napunjenih štrcaljki

30 napunjenih štrcaljki

50 napunjenih štrcaljki

2 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu

5 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

10 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

20 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

30 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

90 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

2 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

10 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

20 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

2 napunjene štrcaljke sa UltraSafe Passive štitnikom za iglu

6 napunjenih štrcaljki sa UltraSafe Passive štitnikom za iglu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

supkutana primjena/ intravenska primjena

ekstrakorporalna primjena (u sustavu za dijalizu).

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Razrijeđena otopina mora se upotrijebiti unutar 8 sati.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C

Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Inhixa 4000 IU (40 mg)/0,4 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**NAPUNJENA ŠTRCALJKA****1. NAZIV LIJEKA**

Inhixa 4000 IU (40 mg)/0,4 ml injekcija
enoksaparinnatrij
s.c./ i.v. /ekstrakorporalno

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow

3. ROK VALJANOSTI**4. BROJ SERIJE****5. DRUGO**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Inhixa 4000 IU (40 mg)/0,4 ml injekcija
enoksaparinnatrij enoxaparin sodium
s.c./ i.v. /ekstrakorporalno

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (Pakiranje od 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 ili 50)****1. NAZIV LIJEKA**

Inhixa 6000 IU (60 mg)/0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki enoksaparinnatrij

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka (0,6 ml) sadrži 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju

2 napunjene štrcaljke

6 napunjenih štrcaljki

10 napunjenih štrcaljki

12 napunjenih štrcaljki

20 napunjenih štrcaljki

24 napunjenih štrcaljki

30 napunjenih štrcaljki

50 napunjenih štrcaljki

2 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu

6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

10 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

12 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

20 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

24 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

30 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

10 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

12 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

20 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

24 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

2 napunjene štrcaljke sa UltraSafe Passive štitnikom za iglu

10 napunjenih štrcaljki sa UltraSafe Passive štitnikom za iglu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

supkutana primjena/ intravenska primjena

ekstrakorporalna primjena (u sustavu za dijalizu)

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO
--

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Razrijeđena otopina mora se upotrijebiti unutar 8 sati.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Inhixa 6000 IU (60 mg)/0,6 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NAPUNJENA ŠTRCALJKA

1. NAZIV LIJEKA

Inhixa 6000 IU (60 mg)/0,6 ml injekcija
enoksaparin natrij
s.c./ i.v. /ekstrakorporalno

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow

3. ROK VALJANOSTI

4. BROJ SERIJE

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NAPUNJENA ŠTRCALJKA
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Inhixa 6000 IU (60 mg)/0,6 ml injekcija
enoksaparin natrij **enoxaparin sodium**
s.c./ i.v. /ekstrakorporalno

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (Pakiranje od 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 ili 50)****1. NAZIV LIJEKA**

Inhixa 8000 IU (80 mg)/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki enoksaparinnatrij

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka (0,8 ml) sadrži 8000 IU (80 mg) enoksaparinnatrija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju

2 napunjene štrcaljke

6 napunjenih štrcaljki

10 napunjenih štrcaljki

12 napunjenih štrcaljki

20 napunjenih štrcaljki

24 napunjenih štrcaljki

30 napunjenih štrcaljki

50 napunjenih štrcaljki

2 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu

6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

10 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

12 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

20 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

24 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

30 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

10 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

12 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

20 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

24 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

2 napunjene štrcaljke sa UltraSafe Passive štitnikom za iglu

10 napunjenih štrcaljki sa UltraSafe Passive štitnikom za iglu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

supkutana primjena/ intravenska primjena

ekstrakorporalna primjena (u sustavu za dijalizu)

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO
--

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Razrijeđena otopina mora se upotrijebiti unutar 8 sati.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Inhixa 8000 IU (80 mg)/0,8 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NAPUNJENA ŠTRCALJKA

1. NAZIV LIJEKA

Inhixa 8000 IU (80 mg)/0,8 ml injekcija
enoksaparinnatrij
s.c./ i.v. /ekstrakorporalno

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow

3. ROK VALJANOSTI

4. BROJ SERIJE

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Inhixa 8000 IU (80 mg)/0,8 ml injekcija
enoksaparin natrij **enoxaparin sodium**
s.c./ i.v. /ekstrakorporalno

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (Pakiranje od 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 ili 90)****1. NAZIV LIJEKA**

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki enoksaparinatrij

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka (1 ml) sadrži 10 000 IU (100 mg) enoksaparinatrija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju

2 napunjene štrcaljke

6 napunjenih štrcaljki

10 napunjenih štrcaljki

12 napunjenih štrcaljki

20 napunjenih štrcaljki

24 napunjenih štrcaljki

30 napunjenih štrcaljki

50 napunjenih štrcaljki

90 napunjenih štrcaljki

2 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu

6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

10 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

12 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

20 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

24 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

30 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

10 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

12 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

20 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

24 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom

2 napunjene štrcaljke sa UltraSafe Passive štitnikom za iglu

10 napunjenih štrcaljki sa UltraSafe Passive štitnikom za iglu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

supkutana primjena/ intravenska primjena

ekstrakorporalna primjena (u sustavu za dijalizu)

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Razrijeđena otopina mora se upotrijebiti unutar 8 sati.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NAPUNJENA ŠTRCALJKA

1. NAZIV LIJEKA

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml injekcija
enoksaparinnatrij
s.c./ i.v. /ekstrakorporalno

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow

3. ROK VALJANOSTI

4. BROJ SERIJE

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml injekcija
enoksaparinnatrij enoxaparin sodium
s.c./i.v./ekstrakorporalno

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (Pakiranje od 2, 10 ili 30)****1. NAZIV LIJEKA**

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki enoksaparinnatrij

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka (0,8 ml) sadrži 12 000 IU (120 mg) enoksaparinnatrija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju

2 napunjene štrcaljke

10 napunjenih štrcaljki

30 napunjenih štrcaljki

10 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

30 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

supkutana primjena/ intravenska primjena

ekstrakorporalna primjena (u sustavu za dijalizu)

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Razrijeđena otopina mora se upotrijebiti unutar 8 sati.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**NAPUNJENA ŠTRCALJKA****1. NAZIV LIJEKA**

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injekcija
enoksaparinnatrij
s.c./ i.v. /ekstrakorporalno

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow

3. ROK VALJANOSTI**4. BROJ SERIJE****5. DRUGO**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injekcija
enoksaparinnatrij
supkutana/intravenska/ekstrakorporalna primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (Pakiranje od 2, 10 ili 30)****1. NAZIV LIJEKA**

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki enoksaparinnatrij

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka (1 ml) sadrži 15 000 IU (150 mg) enoksaparinnatrija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju

2 napunjene štrcaljke

10 napunjenih štrcaljki

30 napunjenih štrcaljki

10 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

30 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

supkutana primjena/ intravenska primjena

ekstrakorporalna primjena (u sustavu za dijalizu).

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Razrijeđena otopina mora se upotrijebiti unutar 8 sati.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**NAPUNJENA ŠTRCALJKA****1. NAZIV LIJEKA**

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml injekcija
enoksaparinnatrij
s.c./ i.v. /ekstrakorporalno

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow

3. ROK VALJANOSTI**4. BROJ SERIJE****5. DRUGO**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml injekcija
enoksaparinnatrij
supkutana/intravenska/ekstrakorporalna primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA VIŠEDOZNIH SPREMNIKA****1. NAZIV LIJEKA**

Inhixa 30 000 IU (300 mg)/3 ml otopina za injekciju u višedoznom spremniku enoksaparinnatrij

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 10 000 IU (100 mg) enoksaparinnatrija.
Jedna bočica (3 ml) sadrži 30 000 IU (300 mg) enoksaparinnatrija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: benzilni alkohol (za više informacija vidjeti uputu o lijeku)
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
supkutana primjena/ intravenska primjena.
ekstrakorporalna primjena (u sustavu za dijalizu)

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP
Sadržaj višedozne bočice mora se upotrijebiti unutar 28 dana od otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1132/071

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Inhixa 30 000 IU (300 mg)/3 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE VIŠEDOZNE SPREMNIKA
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Inhixa 30 000 IU (300 mg)/3 ml, otopina za injekciju u višedoznom spremniku
enoksaparinnatrij
s.c./ i.v./ekstrakorporalno

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA VIŠEDOZNIH SPREMNIKA****1. NAZIV LIJEKA**

Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml otopina za injekciju u višedoznom spremniku enoksaparinnatrij

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 10 000 IU (100 mg) enoksaparinnatrija.
Jedna bočica (5 ml) sadrži 50 000 IU (500 mg) enoksaparinnatrija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: benzilni alkohol (za više informacija vidjeti uputu o lijeku)
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju

5 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
supkutana primjena/intravenska primjena.
ekstrakorporalna primjena (u sustavu za dijalizu)

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Sadržaj višedozne bočice mora se upotrijebiti unutar 28 dana od otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1132/072

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE VIŠEDOZNE SPREMNIKA
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml, otopina za injekciju u višedoznom spremniku
enoksaparinnatrij
s.c./ i.v/ekstrakorporalno

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA VIŠEDOZNIH SPREMNIKA****1. NAZIV LIJEKA**

Inhixa 100 000 IU (1000 mg)/10 ml otopina za injekciju u višedoznom spremniku enoksaparinnatrij

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 10 000 IU (100 mg) enoksaparinnatrija.
Jedna bočica (10 ml) sadrži 100 000 IU (1000 mg) enoksaparinnatrija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: benzilni alkohol (za više informacija vidjeti uputu o lijeku)
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju
1 bočica
5 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
supkutana primjena/ intravenska primjena.
ekstrakorporalna primjena (u sustavu za dijalizu).

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP
Sadržaj višedozne bočice mora se upotrijebiti unutar 28 dana od otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Inhixa 100 000 IU (1000 mg)/10 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE VIŠEDOZNE SPREMNIKA
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Inhixa 100 000 IU (1000 mg)/10 ml, otopina za injekciju u višedoznom spremniku
enoksaparin natrij
s.c./ i.v/ekstrakorporalno

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Inhixa 2000 IU (20 mg)/0,2 ml otopina za injekciju
Inhixa 4000 IU (40 mg)/0,4 ml otopina za injekciju
Inhixa 6000 IU (60 mg)/0,6 ml otopina za injekciju
Inhixa 8000 IU (80 mg)/0,8 ml otopina za injekciju
Inhixa 10000 IU (100 mg)/1 ml otopina za injekciju

enoksaparinnatrij
(enoxaparin sodium)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Inhixa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Inhixa
3. Kako primjenjivati lijek Inhixa
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Inhixa
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Inhixa i za što se koristi

Inhixa sadrži djelatnu tvar koja se zove enoksaparinnatrij, a koja pripada skupini heparina niske molekulske mase.

Inhixa djeluje na dva načina:

- 1) Sprječava daljnje povećavanje postojećih krvnih ugrušaka. Time pomaže tijelu da ih razgradi i sprječava štetu koju bi Vam oni mogli nanijeti.
- 2) Sprječava nastanak krvnih ugrušaka u krvi.

Inhixa se može koristiti za:

- liječenje krvnih ugrušaka koji se nalaze u krvi
- sprječavanje nastanka ugrušaka u krvi u sljedećim situacijama:
 - prije i nakon operacije
 - kada imate akutnu bolest i možda ćete neko vrijeme biti manje pokretni
 - kako biste spriječili nastanak novih krvnih ugrušaka ako ste imali krvni ugrušak zbog raka
 - kada imate nestabilnu anginu pectoris (stanje kod kojega do srca ne dopijeva dovoljna količina krvi)
 - nakon srčanog udara
- sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u cjevima uređaja za dijalizu (koji se koristi u osoba s teškim bubrežnim tegobama)

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Inhixa

Nemojte primjenjivati lijek Inhixa

- ako ste alergični na enoksaparin natrij ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Znakovi alergijske reakcije uključuju: osip, otežano gutanje ili disanje, oticanje usana, lica, grla ili jezika.
- ako ste alergični na heparin ili druge heparine niske molekulske mase, kao što su nadroparin, tinzaparin ili dalteparin
- ako ste imali reakciju na heparin koja je uzrokovala velik pad broja stanica koje zgrušavaju krv (trombocita) – ta se reakcija zove heparinom izazvana trombocitopenija – unutar posljednjih 100 dana ili ako imate protutijela na enoksaparin u krvi
- ako imate teško krvarenje ili stanje kod kojega postoji visok rizik od krvarenja (kao što su čir na želucu, nedavno proveden kirurški zahvat na mozgu ili očima), uključujući nedavni moždani udar izazvan krvarenjem
- ako primjenjujete Inhixu za liječenje krvnih ugrušaka u tijelu, a primit ćete spinalnu ili epiduralnu anesteziju ili ići na lumbalnu punkciju unutar sljedeća 24 sata

Upozorenja i mjere opreza

Inhixa se **ne smije međusobno zamjenjivati** s drugim lijekovima iz skupine heparina niske molekulske mase. Naime, ti lijekovi nisu potpuno isti, ne djeluju na isti način i imaju drugačije upute za uporabu.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što primijenite lijek Inhixa:

- ako ste ikada imali reakciju na heparin koja je uzrokovala velik pad broja trombocita
- ako ćete primiti spinalnu ili epiduralnu anesteziju ili ići na lumbalnu punkciju (pogledajte odlomak „Operacije i anestezije“): mora se poštovati vremenski razmak između primjene lijeka Inhixa i navedenih postupaka
- ako imate umjetan srčani zalistak
- ako imate endokarditis (infekciju unutarnje srčane ovojnice)
- ako ste ranije imali čir na želucu
- ako ste nedavno pretrpjeli moždani udar
- ako imate visok krvni tlak
- ako imate šećernu bolest ili tegobe s krvnim žilama u oku uzrokovane šećernom bolešću (što se naziva dijabetičkom retinopatijom)
- ako ste nedavno imali operaciju na očima ili mozgu
- ako ste starije dobi (stariji od 65 godina), osobito ako imate više od 75 godina
- ako imate bubrežnih tegoba
- ako imate jetrenih tegoba
- ako imate nedovoljnu ili prekomjernu tjelesnu težinu
- ako imate visoku razinu kalija u krvi (što se može provjeriti krvnom pretragom)
- ako trenutno uzimate lijekove koji utječu na krvarenje (pogledajte dio u nastavku – Drugi lijekovi i Inhixa)

Prije nego što počnete uzimati ovaj lijek i povremeno tijekom njegove primjene možda ćete obavljati **krvne pretrage**; njima se želi provjeriti broj stanica koje zgrušavaju krv (trombocita) i razina kalija u krvi.

Djeca i adolescenti

Sigurnost i djelotvornost lijeka Inhixa nije se ispitala u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Inhixa

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- varfarin – još jedan lijek protiv zgrušavanja krvi koji se koristi za razrjeđivanje krvi
- acetilsalicilatna kiselina (poznata i kao aspirin ili ASK), klopidogetrel ili druge lijekove koji se koriste za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka (pogledajte i odlomak „Promjena lijekova protiv zgrušavanje krvi“ u dijelu 3.)
- injekciju dekstrana – koristi se kao nadomjestak krvi

- ibuprofen, diklofenak, ketorolak ili druge lijekove koji se zovu nesteroidni protuupalni lijekovi, a koriste se za liječenje boli i oticanja kod artritisa i drugih bolesti
- prednizolon, deksametazon ili druge lijekove koji se koriste za liječenje astme, reumatoidnog artritisa i drugih stanja
- lijekove koji povišuju razinu kalija u krvi, kao što su soli kalija, tablete za izmokravanje i neki lijekovi za srčane tegobe

Operacije i anestetici

Ako trebate ići na spinalnu punkciju ili operaciju kod koje se koristi epiduralna ili spinalna anestezija, recite svom liječniku da primjenjujete lijek Inhixa. Pogledajte odlomak „Nemojte primjenjivati lijek Inhixa“. Isto tako, obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakvih tegoba s kralježnicom ili ako ste nekada imali operaciju na kralježnici.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Ako ste trudni i imate mehanički srčani zastatak, možete imati povećan rizik od nastanka krvnih ugrušaka. Vaš bi liječnik trebao razgovarati s Vama o tome.

Ako dojite ili planirate dojit, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Inhixa ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Sljedivost

Važno je voditi evidenciju broja serije Vašeg lijeka Inhixa. Stoga svaki put kad dobijete novo pakiranje lijeka Inhixa, zabilježite datum i broj serije (koji se nalazi na pakiranju iza Lot) i čuvajte te informacije na sigurnom mjestu.

Inhixa sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Inhixa

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Primjena lijeka

- Lijek Inhixa obično će Vam dati liječnik ili medicinska sestra. To je zato što se lijek mora dati injekcijom.
 - Nakon što Vas otpuste iz bolnice, možda ćete trebati nastaviti primjenjivati Inhixu i sami si davati injekcije (pogledajte upute o tome u nastavku).
 - Inhixa se obično primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutano).
 - Nakon određenih vrsta srčanog udara ili operacija, Inhixa se može primijeniti injekcijom u venu (intravenski).
 - Inhixa se može dodati u cijev koja izlazi iz tijela (arterijsku liniju) na početku dijalize.
- Nemojte injicirati lijek Inhixa u mišić.

Koliko lijeka ćete primiti

- Vaš će liječnik odrediti koliko ćete lijeka Inhixa primiti. Doza će ovisiti o razlogu zbog kojeg se primjenjuje.
- Ako imate bubrežnih tegoba, možda ćete primiti manju količinu lijeka Inhixa.

1. Liječenje krvnih ugrušaka u krvi

- Uobičajena doza je 150 IU (1,5 mg) po kilogramu tjelesne težine jedanput na dan ili 100 IU (1 mg) po kilogramu tjelesne težine dvaput na dan.
- Vaš će liječnik odrediti koliko dugo trebate primati lijek Inhixa.

2. Sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u krvi u sljedećim situacijama:

❖ *Kod operacije ili tijekom razdoblja smanjene pokretljivosti zbog bolesti*

- Doza će ovisiti o tome kolika je vjerojatnost nastanka krvnog ugruška. Svaki ćete dan primati 2000 IU (20 mg) ili 4000 IU (40 mg) lijeka Inhixa.
- Ako idete na operaciju, prvu ćete dozu obično primiti 2 sata ili 12 sati prije operacije.
- Ako Vam je pokretljivost smanjena zbog bolesti, obično ćete svakodnevno primati 4000 IU (40 mg) lijeka Inhixa.
- Vaš će liječnik odrediti koliko dugo trebate primati lijek Inhixa.

❖ *Nakon srčanog udara*

Inhixa se može primjenjivati za dvije različite vrste srčanog udara, koje se zovu infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta (engl. *ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) ili infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (engl. *non-ST segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI). Količina lijeka Inhixa koju ćete primiti ovisit će o Vašoj dobi i vrsti srčanog udara koji ste pretrpjeli.

NSTEMI vrsta srčanog udara:

- Uobičajena doza je 100 IU (1 mg) po kilogramu tjelesne težine svakih 12 sati.
- Liječnik će obično tražiti da uzimate i acetilsalicilatnu kiselinu (aspirin).
- Vaš će liječnik odrediti koliko dugo trebate primati lijek Inhixa.

STEMI vrsta srčanog udara, ako ste mlađi od 75 godina:

- Primit ćete početnu dozu od 3000 IU (30 mg) lijeka Inhixa injekcijom u venu.
- Istodobno ćete Inhixu primiti i u injekciji koja se daje pod kožu (supkutana injekcija). Uobičajena doza je 100 IU (1 mg) po kilogramu tjelesne težine svakih 12 sati.
- Liječnik će obično tražiti da uzimate i acetilsalicilatnu kiselinu (aspirin).
- Vaš će liječnik odrediti koliko dugo trebate primati lijek Inhixa.

STEMI vrsta srčanog udara, ako imate 75 ili više godina:

- Uobičajena doza je 75 IU (0,75 mg) po kilogramu tjelesne težine svakih 12 sati.
- Maksimalna doza lijeka Inhixa koju ćete primiti u prve dvije injekcije je 7500 IU (75 mg).
- Vaš će liječnik odrediti koliko dugo trebate primati lijek Inhixa.

Za bolesnike koji idu na zahvat koji se zove perkutana koronarna intervencija (PCI):

- Ovisno o tome kad ste zadnji put primili Inhixu, Vaš će liječnik možda odlučiti primijeniti dodatnu dozu lijeka Inhixa prije perkutane koronarne intervencije. Ta će se doza primijeniti injekcijom u venu.

3. Sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u cijevima uređaja za dijalizu

- Uobičajena doza je 100 IU (1 mg) po kilogramu tjelesne težine.
- Inhixa se dodaje u cijev koja izlazi iz tijela (arterijsku liniju) na početku dijalize. Navedena je količina obično dovoljna za 4-satnu dijalizu. Međutim, liječnik će Vam možda dati i dodatnu dozu od 50 – 100 IU (0,5 – 1 mg) po kilogramu tjelesne težine, ako to bude potrebno.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom bez štitnika za iglu

Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

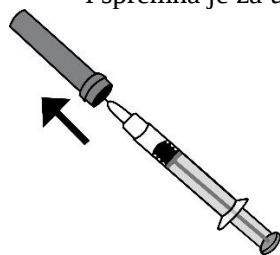
- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

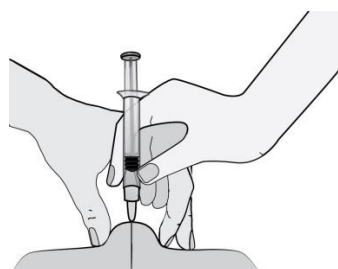


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van.



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom sa štitnikom za iglu
Vaša napunjena štrcaljka može imati pričvršćen štitnik za iglu radi zaštite od ozljeda ubodom igle. Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

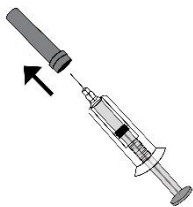
- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

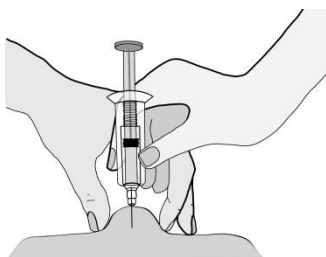


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

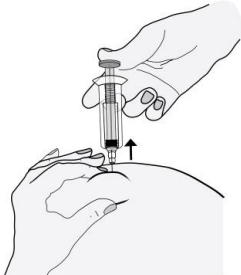
Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.**

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

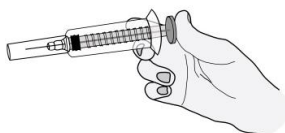
- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van. Nemojte otpustiti pritisak na klip!



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Snažno potisnite klip. Štitnik za iglu u obliku plastičnog cilindra automatski će biti aktiviran i u potpunosti će pokriti iglu.

"KLIK"



- 11) Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom s UltraSafe Passive štitnikom za

iglu

Vaša napunjena štrcaljka može imati UltraSafe Passive štitnik za iglu radi zaštite od ozljeda ubodom igle. Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

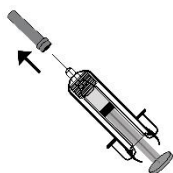
- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

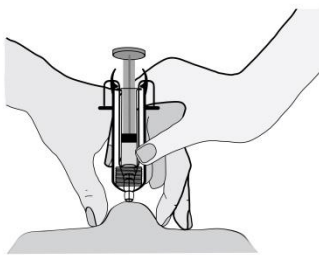


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

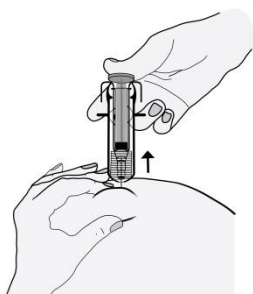
Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van. Nemojte otpustiti pritisak na klip!



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

10) Otpustite pritisak na klip i dopustite štrcaljki da klizne prema gore sve dok štitnik ne prekrije cijelu iglu i čvrsto sjedne na mjesto



11) Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom sa štitnikom za iglu s ručnim mehanizmom

Vaša napunjena štrcaljka može imati pričvršćen štitnik za iglu s ručnim mehanizmom radi zaštite od ozljeda ubodom igle. Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.

- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

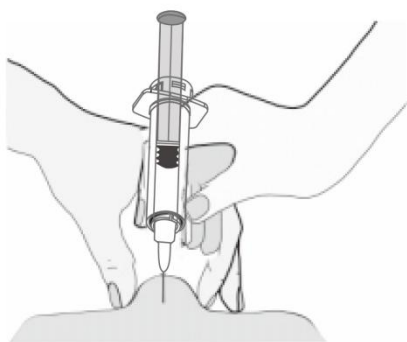


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da

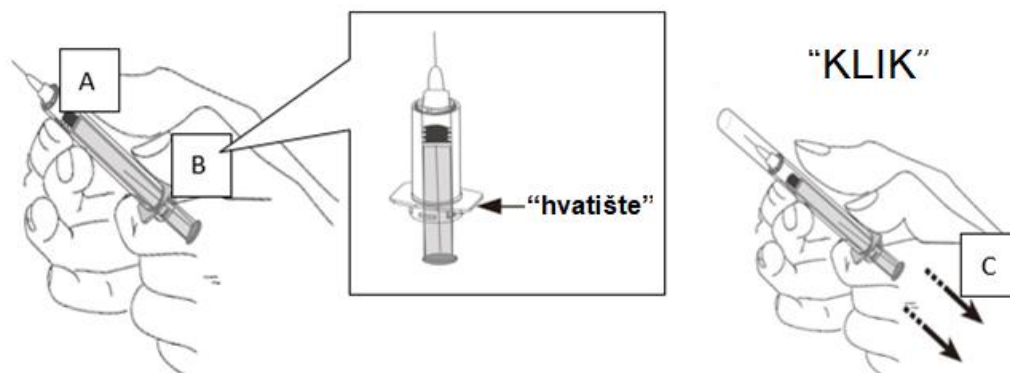
nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van. Nemojte otpustiti pritisak na klip!



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Čvrsto držite cijev štrcaljke jednom rukom (A). Drugom rukom držite hvatište, "krilca" štrcaljke (B), i povucite hvatište dok ne začujete zvuk škljocanja (C). Sada je korištena igla u potpunosti zaštićena.



- 11) Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Promjena lijekova protiv zgrušavanja krvi

- *Prelazak s lijeka Inhixa na lijekove za razrjeđivanje krvi koji se zovu antagonisti vitamina K (npr. varfarin)*
Vaš će liječnik tražiti da napravite krvne pretrage za određivanje parametra koji se zove INR i reći će Vam kada trebate prestati primjenjivati lijek Inhixa u skladu s nalazima tih pretraga.
- *Prelazak s lijekova za razrjeđivanje krvi koji se zovu antagonisti vitamina K (npr. varfarin) na lijek Inhixa*
Prestanite uzimati antagonist vitamina K. Vaš će liječnik tražiti da napravite krvne pretrage za određivanje parametra koji se zove INR i reći će Vam kada trebate početi primjenjivati lijek Inhixa u skladu s nalazima tih pretraga.
- *Prelazak s lijeka Inhixa na liječenje direktnim oralnim lijekovima protiv zgrušavanja krvi (npr. apiksaban, dabigatron, edoksaban, rivaroksaban)*
Prestanite primjenjivati lijek Inhixa. Počnite uzimati direktni oralni lijek protiv zgrušavanja krvi 0 – 2 sata prije nego što biste inače primijenili sljedeću injekciju lijeka Inhixa, a zatim nastavite s liječenjem prema uobičajenom rasporedu.

- *Prelazak s liječenja direktnim oralnim lijekovima protiv zgrušavanja krvi na lijek Inhixa*
Prestanite uzimati direktni oralni lijek protiv zgrušavanja krvi. Nemojte početi primjenjivati lijek Inhixa dok ne prođe najmanje 12 sati od posljednje doze direktnog oralnog lijeka protiv zgrušavanja krvi.

Ako primijenite više lijeka Inhixa nego što ste trebali

Ako mislite da ste primijenili previše ili premalo lijeka Inhixa, odmah se obratite svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku, čak i ako nemate znakova tegoba. Ako dijete slučajno injicira ili proguta lijek Inhixa, odmah ga odvedite na bolnički odjel hitne pomoći.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Inhixa

Ako zaboravite primijeniti dozu, primijenite je čim se sjetite. Nemojte primijeniti dvostruku dozu isti dan da biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Vođenje dnevnika pomoći će Vam da ne propustite primijeniti dozu.

Ako prestanete primjenjivati lijek Inhixa

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Važno je da nastavite primjenjivati injekcije lijeka Inhixa sve dok Vaš liječnik ne odluči da je vrijeme da prestanete. Ako prestanete, može nastati krvni ugrušak, što može biti vrlo opasno.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kao i drugi lijekovi protiv zgrušavanja krvi (lijekovi koji smanjuju nastanak krvnih ugrušaka), Inhixa može uzrokovati krvarenje koje može biti opasno po život. U nekim slučajevima krvarenje možda neće biti očito.

Ako dođe do krvarenja koje ne prolazi samo od sebe ili ako primijetite znakove prekomjernog krvarenja (izuzetna slabost, umor, bljedilo, omaglica, glavobolja ili neobjašnjivo oticanje), odmah se obratite svom liječniku.

Liječnik će Vas možda odlučiti zadržati na pažljivom promatranju ili promijeniti lijek.

Prestanite primjenjivati lijek Inhixa i odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koji znak teške alergijske reakcije (kao što su otežano disanje, oticanje usana, usta, grla ili očiju).

Prestanite primjenjivati enoksaparin i hitno zatražite pomoć liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- crveni, ljuskasti rašireni osip s potkožnim izbočinama i mjehurićima praćen vrućicom. Simptomi se obično javljaju na početku liječenja (akutna generalizirana egzantematozna pustuloza).

Odmah obavijestite svog liječnika:

- Ako imate bilo koji znak začepljenja krvne žile krvnim ugruškom, kao što su:
 - bolni grčevi, crvenilo, toplina ili oticanje jedne noge – to su simptomi duboke venske tromboze
 - nedostatak zraka, bol u prsnom košu, nesvjestica ili iskašljavanje krvi – to su simptomi plućne embolije
- Ako imate bolan osip ili tamnocrvene točkice ispod kože koje ne nestaju kada ih pritisnete.

Vaš će liječnik možda zatražiti da napravite krvne pretrage da bi provjerio broj trombocita.

Cjelovit popis mogućih nuspojava:

Vrlo česte (moгу se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- krvarenje

- porast razina jetrenih enzima

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povećana sklonost nastanku modrica. Do toga može doći zbog niskog broja trombocita u krvi.
- ružičaste mrlje na koži. Njihova je pojava vjerojatnija na području gdje Vam je injiciran lijek Inhixa.
- kožni osip (koprivnjača)
- crvena koža koja svrbi
- modrice ili bol na mjestu injiciranja
- smanjen broj crvenih krvnih stanica
- visok broj trombocita u krvi
- glavobolja

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- iznenadna jaka glavobolja. To može biti znak krvarenja u mozgu
- osjetljivost na dodir i oticanje u području trbuha. Možda imate krvarenje u trbušnoj šupljini.
- velike crvene kožne mrlje nepravilna oblika, koje mogu i ne moraju biti praćene mjehurićima na koži
- nadraženost kože (lokalna iritacija)
- žuta boja kože ili očiju i tamnija boja mokraćne. To može ukazivati na problem s jetrom.

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- teška alergijska reakcija. Znakovi mogu uključivati: osip, otežano gutanje ili disanje, oticanje usana, lica, grla ili jezika.
- povišena razina kalija u krvi. Vjerojatnije je da će se javiti u osoba s bubrežnim tegobama ili šećernom bolešću. Vaš liječnik može to provjeriti krvnom pretragom.
- povećan broj bijelih krvnih stanica zvanih eozinofili u krvi. Vaš liječnik može to provjeriti krvnom pretragom.
- opadanje kose
- osteoporoza (stanje kod kojega su kosti sklonije prijelomima) nakon dugotrajne primjene
- trnci, utrnulost i mišićna slabost (osobito u donjem dijelu tijela) nakon spinalne punkcije ili primanja spinalnog anestetika
- gubitak kontrole nad mokraćnim mjehurom ili debelim crijevom (zbog čega ne možete kontrolirati kada ćete ići na toalet)
- tvrda masa ili kvržica na mjestu injiciranja

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Inhixa

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.

Nakon razrjeđivanja otopina se mora upotrijebiti unutar 8 sati.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u izgledu otopine.

Napunjene štrcaljke Inhixe namijenjene su samo za jednokratnu primjenu. Sav neiskorišteni lijek

bacite.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Inhixa sadrži

- Djelatna tvar je enoksaparinnatrij.
Jedan ml sadrži 10 000 IU (100 mg) enoksaparinnatrija.
Jedna napunjena štrcaljka od 0,2 ml sadrži 2000 IU (20 mg) enoksaparinnatrija.
Jedna napunjena štrcaljka od 0,4 ml sadrži 4000 IU (40 mg) enoksaparinnatrija.
Jedna napunjena štrcaljka od 0,6 ml sadrži 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrija.
Jedna napunjena štrcaljka od 0,8 ml sadrži 8000 IU (80 mg) enoksaparinnatrija.
Jedna napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 10 000 IU (100 mg) enoksaparinnatrija.
- Drugi sastojak je voda za injekcije.

Kako Inhixa izgleda i sadržaj pakiranja

Inhixa 2000 IU (20 mg)/0,2 ml jest 0,2 ml otopine u:

- štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil-gume i plavim klipom od polipropilena s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu. Štrcaljke mogu dodatno biti opremljene štitnikom za iglu ili štitnikom igle s ručnim mehanizmom; ili
- štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil-gume i bijelim klipom od polikarbonata s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu. Štrcaljke mogu dodatno biti opremljene UltraSafe Passive štitnikom za iglu

Dostupno u pakiranjima od:

- 1 napunjena štrcaljka i 2, 6, 10, 20 i 50 napunjenih štrcaljki
- 2, 6, 10, 20, 50 i 90 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu
- 6, 10 i 20 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom
- 2 i 6 napunjenih štrcaljki s UltraSafe Passive štitnikom za iglu

Inhixa 4000 IU (40 mg)/0,4 mL jest 0,4 ml otopine u:

- štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil-gume i žutim klipom od polipropilena s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu. Štrcaljka može biti dodatno opremljena štitnikom za iglu ili štitnikom igle s ručnim mehanizmom; ili
- štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil-gume i bijelim polikarbonatnim klipom opremljenoj UltraSafe Passive štitnikom za iglu, s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu.

Dostupno u pakiranjima od:

- 2, 5, 6, 10, 20, 30 i 50 napunjenih štrcaljki
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 i 90 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu
- 2, 6, 10, 20 i 50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom
- 2 i 6 napunjenih štrcaljki s UltraSafe Passive štitnikom za iglu

Inhixa 6000 IU (60 mg)/0,6 ml jest 0,6 ml otopine u:

- graduiranoj štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil-gume i narančastim klipom od polipropilena, s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu. Štrcaljka može biti dodatno opremljena štitnikom za iglu ili štitnikom igle s ručnim mehanizmom; ili
- graduiranoj štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil-gume i bijelim polikarbonatnim klipom, s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu, opremljenoj UltraSafe Passive štitnikom za iglu.

Dostupno u pakiranjima od:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 i 50 napunjenih štrcaljki
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 i 50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu
- 6, 10, 12, 20, 24 i 50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom
- 2 i 10 napunjenih štrcaljki s UltraSafe Passive štitnikom za iglu

Inhixa 8000 IU (80 mg)/0,8 ml jest 0,8 ml otopine u:

- graduiranoj štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil-gume i crvenim klipom od polipropilena, s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu. Štrcaljka može biti dodatno opremljena štitnikom za iglu ili štitnikom igle s ručnim mehanizmom; ili
- graduiranoj štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil-gume i bijelim polikarbonatnim klipom, s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu, opremljenoj UltraSafe Passive štitnikom za iglu.

Dostupno u pakiranjima od:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 i 50 napunjenih štrcaljki
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 i 50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu
- 6, 10, 12, 20, 24 i 50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom
- 2 i 10 napunjenih štrcaljki s UltraSafe Passive štitnikom za iglu

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml jest 1 ml otopine u:

- graduiranoj štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil-gume i crnim klipom od polipropilena, s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu. Štrcaljka može biti dodatno opremljena štitnikom za iglu ili štitnikom igle s ručnim mehanizmom; ili
- graduiranoj štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil-gume i bijelim polikarbonatnim klipom, s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu, opremljenoj UltraSafe Passive štitnikom za iglu.

Dostupno u pakiranjima od:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 i 90 napunjenih štrcaljki
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 i 50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu
- 6, 10, 12, 20, 24 i 50 napunjenih štrcaljki sa štitnikom igle s ručnim mehanizmom
- 2 i 10 napunjenih štrcaljki s UltraSafe Passive štitnikom za iglu

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nizozemska

Proizvođač

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varšava
Poljska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

Lietuva

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

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

Viatrix 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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml otopina za injekciju

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml otopina za injekciju

enoksaparinnatrij

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Inhixa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Inhixa
3. Kako primjenjivati lijek Inhixa
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Inhixa
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Inhixa i za što se koristi

Inhixa sadrži djelatnu tvar koja se zove enoksaparinnatrij, a koja pripada skupini heparina niske molekulske mase.

Inhixa djeluje na dva načina.

- 1) Sprječava daljnje povećavanje postojećih krvnih ugrušaka. Time pomaže tijelu da ih razgradi i sprječava štetu koju bi Vam oni mogli nanijeti.
- 2) Sprječava nastanak krvnih ugrušaka u krvi.

Inhixa se može koristiti za:

- liječenje krvnih ugrušaka koji se nalaze u krvi
- sprječavanje nastanka ugrušaka u krvi u sljedećim situacijama:
 - prije i nakon operacije
 - kada imate akutnu bolest i možda ćete neko vrijeme biti manje pokretni
 - kako biste spriječili nastanak novih krvnih ugrušaka ako ste imali krvni ugrušak zbog raka
 - kada imate nestabilnu anginu pectoris (stanje kod kojega do srca ne dopijeva dovoljna količina krvi)
 - nakon srčanog udara
- sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u cijevima uređaja za dijalizu (koji se koristi u osoba s teškim bubrežnim tegobama)

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Inhixa

Nemojte primjenjivati lijek Inhixa

- ako ste alergični na enoksaparinnatrij ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Znakovi alergijske reakcije uključuju: osip, otežano gutanje ili disanje, oticanje usana, lica, grla ili jezika.
- ako ste alergični na heparin ili druge heparine niske molekulske mase, kao što su nadroparin, tinzaparin ili dalteparin

- ako ste imali reakciju na heparin koja je uzrokovala velik pad broja stanica koje zgrušavaju krv (trombocita) – ta se reakcija zove heparinom izazvana trombocitopenija – unutar posljednjih 100 dana ili ako imate protutijela na enoksaparin u krvi
- ako imate teško krvarenje ili stanje kod kojega postoji visok rizik od krvarenja (kao što su čir na želucu, nedavno proveden kirurški zahvat na mozgu ili očima), uključujući nedavni moždani udar izazvan krvarenjem
- ako primjenjujete Inhixa za liječenje krvnih ugrušaka u tijelu, a primit ćete spinalnu ili epiduralnu anesteziju ili ići na lumbalnu punkciju unutar sljedeća 24 sata

Upozorenja i mjere opreza

Inhixa se **ne smije međusobno zamjenjivati** s drugim lijekovima iz skupine heparina niske molekulske mase. Naime, ti lijekovi nisu potpuno isti, ne djeluju na isti način i imaju drugačije upute za uporabu.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što primijenite lijek Inhixa:

- ako ste ikada imali reakciju na heparin koja je uzrokovala velik pad broja trombocita
- ako ćete primiti spinalnu ili epiduralnu anesteziju ili ići na lumbalnu punkciju (pogledajte odlomak „Operacije i anestetici“): mora se poštovati vremenski razmak između primjene lijeka Inhixa i navedenih postupaka
- ako imate umjetan srčani zalistak
- ako imate endokarditis (infekciju unutarnje srčane ovojnice)
- ako ste ranije imali čir na želucu
- ako ste nedavno pretrpjeli moždani udar
- ako imate visok krvni tlak
- ako imate šećernu bolest ili tegobe s krvnim žilama u oku uzrokovane šećernom bolešću (što se naziva dijabetičkom retinopatijom)
- ako ste nedavno imali operaciju na očima ili mozgu
- ako ste starije dobi (stariji od 65 godina), osobito ako imate više od 75 godina
- ako imate bubrežnih tegoba
- ako imate jetrenih tegoba
- ako imate nedovoljnu ili prekomjernu tjelesnu težinu
- ako imate visoku razinu kalija u krvi (što se može provjeriti krvnom pretragom)
- ako trenutno uzimate lijekove koji utječu na krvarenje (pogledajte dio u nastavku – Drugi lijekovi i Inhixa)

Prije nego što počnete uzimati ovaj lijek i povremeno tijekom njegove primjene možda ćete obavljati **krvne pretrage**; njima se želi provjeriti broj stanica koje zgrušavaju krv (trombocita) i razina kalija u krvi.

Djeca i adolescenti

Sigurnost i djelotvornost lijeka Inhixa nije se ispitivala u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Inhixa

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- varfarin – još jedan lijek protiv zgrušavanja krvi koji se koristi za razrjeđivanje krvi
- acetilsalicilatna kiselina (poznata i kao aspirin ili ASK), klopidoogrel ili druge lijekove koji se koriste za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka (pogledajte i odlomak „Promjena lijekova protiv zgrušavanje krvi” u dijelu 3.)
- injekciju dekstrana – koristi se kao nadomjestak krvi
- ibuprofen, diklofenak, ketorolak ili druge lijekove koji se zovu nesteroidni protuupalni lijekovi, a koriste se za liječenje boli i oticanja kod artritisa i drugih bolesti
- prednizolon, deksametazon ili druge lijekove koji se koriste za liječenje astme, reumatoidnog artritisa i drugih stanja
- lijekove koji povišuju razinu kalija u krvi, kao što su soli kalija, tablete za izmokravanje i neki lijekovi za srčane tegobe

Operacije i anestetici

Ako trebate ići na spinalnu punkciju ili operaciju kod koje se koristi epiduralna ili spinalna anestezija, recite svom liječniku da primjenjujete Inhixu. Pogledajte odlomak „Nemojte primjenjivati lijek Inhixa”. Isto tako, obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakvih tegoba s kralježnicom ili ako ste nekada imali operaciju na kralježnici.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Ako ste trudni i imate mehanički srčani zalistak, možete imati povećan rizik od nastanka krvnih ugrušaka. Vaš bi liječnik trebao razgovarati s Vama o tome.

Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Inhixa ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Sljedivost

Važno je voditi evidenciju broja serije Vašeg lijeka Inhixa. Stoga svaki put kad dobijete novo pakiranje lijeka Inhixa, zabilježite datum i broj serije (koji se nalazi na pakiranju iza Lot) i čuvajte te informacije na sigurnom mjestu.

Inhixa sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Inhixa

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Primjena lijeka

- Lijek Inhixa obično će Vam dati liječnik ili medicinska sestra. To je zato što se lijek mora dati injekcijom.
- Nakon što Vas otpuste iz bolnice, možda ćete trebati nastaviti primjenjivati Inhixu i sami si davati injekcije (pogledajte upute o tome u nastavku).
- Inhixa se obično primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutano).
- Nakon određenih vrsta srčanog udara ili operacija, Inhixa se može primijeniti injekcijom u venu (intravenski).
- Inhixa se može dodati u cijev koja izlazi iz tijela (arterijsku liniju) na početku dijalize.

Nemojte injicirati lijek Inhixa u mišić.

Koliko lijeka ćete primiti

- Vaš će liječnik odrediti koliko ćete lijeka Inhixa primiti. Doza će ovisiti o razlogu zbog kojeg se primjenjuje.
- Ako imate bubrežnih tegoba, možda ćete primiti manju količinu lijeka Inhixa.

1. Liječenje krvnih ugrušaka u krvi

- Uobičajena doza je 150 IU (1,5 mg) po kilogramu tjelesne težine jedanput na dan ili 100 IU (1 mg) po kilogramu tjelesne težine dvaput na dan.
- Vaš će liječnik odrediti koliko dugo trebate primiti lijek Inhixa.

2. Sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u krvi u sljedećim situacijama:

❖ *Kod operacije ili tijekom razdoblja smanjene pokretljivosti zbog bolesti*

- Doza će ovisiti o tome kolika je vjerojatnost nastanka krvnog ugruška. Svaki ćete dan primati 2000 IU (20 mg) ili 4000 IU (40 mg) lijeka Inhixa.
- Ako idete na operaciju, prvu ćete dozu obično primiti 2 sata ili 12 sati prije operacije.
- Ako Vam je pokretljivost smanjena zbog bolesti, obično ćete svakodnevno primati 4000 IU (40 mg) lijeka Inhixa.
- Vaš će liječnik odrediti koliko dugo trebate primati Inhixu.

❖ *Nakon srčanog udara*

Inhixa se može primjenjivati za dvije različite vrste srčanog udara, koje se zovu infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta (engl. *ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) ili infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (engl. *non-ST segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI). Količina lijeka Inhixa koju ćete primiti ovisit će o Vašoj dobi i vrsti srčanog udara koji ste pretrpjeli.

NSTEMI vrsta srčanog udara:

- Uobičajena doza je 100 IU (1 mg) po kilogramu tjelesne težine svakih 12 sati.
- Liječnik će obično tražiti da uzimate i acetilsalicilatnu kiselinu (aspirin).
- Vaš će liječnik odrediti koliko dugo trebate primati lijek Inhixa.

STEMI vrsta srčanog udara, ako ste mlađi od 75 godina:

- Primit ćete početnu dozu od 3000 IU (30 mg) lijeka Inhixa injekcijom u venu.
- Istodobno ćete Inhixa primiti i u injekciji koja se daje pod kožu (supkutana injekcija). Uobičajena doza je 100 IU (1 mg) po kilogramu tjelesne težine svakih 12 sati.
- Liječnik će obično tražiti da uzimate i acetilsalicilatnu kiselinu (aspirin).
- Vaš će liječnik odrediti koliko dugo trebate primati lijek Inhixa.

STEMI vrsta srčanog udara, ako imate 75 ili više godina:

- Uobičajena doza je 75 IU (0,75 mg) po kilogramu tjelesne težine svakih 12 sati.
- Maksimalna doza lijeka Inhixa koju ćete primiti u prve dvije injekcije je 7500 IU (75 mg).
- Vaš će liječnik odrediti koliko dugo trebate primati lijek Inhixa.

Za bolesnike koji idu na zahvat koji se zove perkutana koronarna intervencija (PCI):

- Ovisno o tome kad ste zadnji put primili lijek Inhixa, Vaš će liječnik možda odlučiti primijeniti dodatnu dozu lijeka Inhixa prije perkutane koronarne intervencije. Ta će se doza primijeniti injekcijom u venu.

3. Sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u cijevima uređaja za dijalizu

- Uobičajena doza je 100 IU (1 mg) po kilogramu tjelesne težine.
- Inhixa se dodaje u cijev koja izlazi iz tijela (arterijsku liniju) na početku dijalize. Navedena je količina obično dovoljna za 4-satnu dijalizu. Međutim, liječnik će Vam možda dati i dodatnu dozu od 50 – 100 IU (0,5 – 1 mg) po kilogramu tjelesne težine, ako to bude potrebno.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom bez štitnika za iglu

Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.

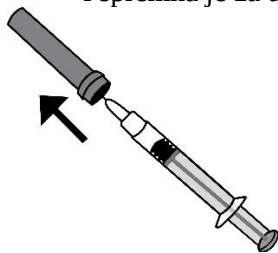
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni.
Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek.
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

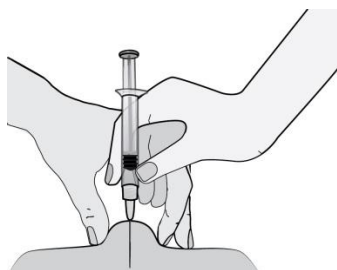


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja**.

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.
- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van.



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa s napunjenom štrcaljkom sa štitnikom za iglu
Vaša napunjena štrcaljka ima pričvršćen štitnik za iglu radi zaštite od ozljeda ubodom igle. Ako ste sposobni sami sebi davati ovaj lijek, liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako to činiti. Nemojte samoinjicirati (ubrizgavati sami sebi) lijek ako Vas nisu poučili tomu. Ako niste sigurni, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

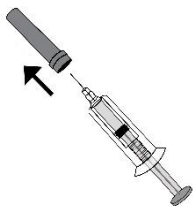
- Provjerite rok valjanosti lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je štrcaljka neoštećena i da je otopina koju sadrži prozirna. Ako to nije tako, upotrijebite drugu štrcaljku.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u njegovom izgledu.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje ili je li mjesto uboda još uvijek bolno. Ako jest, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injekcije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožilnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute kako samoinjicirati lijek Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.
- 2) Sjednite ili legnite u udoban položaj tako da budete opušteni. Naslonjač, stolac s naslonom koji se podešava ili krevet s osloncem od jastuka su idealni. Provjerite možete li vidjeti mjesto na koje ćete si injicirati lijek
- 3) Odaberite mjesto na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i u smjeru boka.

Upamtite: Nemojte si lijek injicirati unutar 5 cm od pupka i oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto injekcije između lijeve i desne strane trbuha, ovisno o mjestu zadnje injekcije.

- 4) Izvadite plastični blister s napunjenom štrcaljkom iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjenu štrcaljku.
- 5) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa štrcaljke. Pokrov bacite. Ovo je napunjena štrcaljka i spremna je za uporabu.

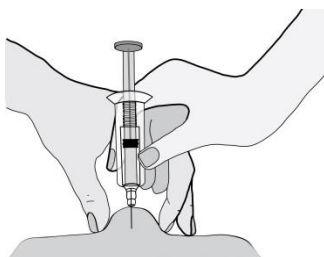


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip. Nakon što ste s igle skinuli pokrov pazite da njome ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 6) Dok štrcaljku držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha načinite nabor kože.

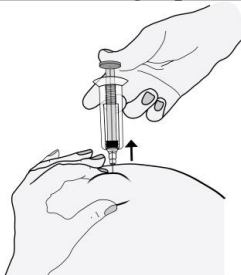
Pazite da **nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.**

- 7) Štrcaljku držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (okomito pod kutom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

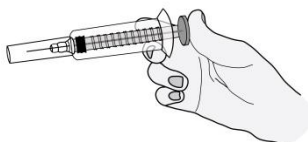
- 9) Izvucite iglu povlačenjem ravno van. Nemojte otpustiti pritisak na klip!



Kako bi se izbjeglo stvaranje modrice, nakon što ste si injicirali lijek nemojte trljati mjesto injekcije.

- 10) Snažno potisnite klip. Štitnik za iglu u obliku plastičnog cilindra automatski će biti aktiviran i u potpunosti će pokriti iglu.

„KLIK”



- 11) Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Čvrsto zatvorite spremnik i držite ga na mjestu izvan dohvata djece.

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu s uputama liječnika ili ljekarnika. Nemojte ga odlagati s kućnim otpadom.

Promjena lijekova protiv zgrušavanje krvi

- *Prelazak s lijeka Inhixa na lijekove za razrjeđivanje krvi koji se zovu antagonisti vitamina K (npr. varfarin)*
Vaš će liječnik tražiti da napravite krvne pretrage za određivanje parametra koji se zove INR i reći će Vam kada trebate prestati primjenjivati lijek Inhixa u skladu s nalazima tih pretraga.
- *Prelazak s lijekom za razrjeđivanje krvi koji se zovu antagonisti vitamina K (npr. varfarin) na lijek Inhixa*
Prestanite uzimati antagonist vitamina K. Vaš će liječnik tražiti da napravite krvne pretrage za određivanje parametra koji se zove INR i reći će Vam kada trebate početi primjenjivati lijek Inhixa u skladu s nalazima tih pretraga.
- *Prelazak s lijeka Inhixa na liječenje direktnim oralnim lijekovima protiv zgrušavanja krvi (npr. apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban)*
Prestanite primjenjivati lijek Inhixa. Počnite uzimati direktni oralni lijek protiv zgrušavanja krvi 0 – 2 sata prije nego što biste inače primijenili sljedeću injekciju lijeka Inhixa, a zatim nastavite s liječenjem prema uobičajenom rasporedu.
- *Prelazak s liječenja direktnim oralnim lijekovima protiv zgrušavanja krvi na lijek Inhixa*
Prestanite uzimati direktni oralni antikoagulans. Nemojte početi primjenjivati lijek Inhixa dok ne prođe najmanje 12 sati od posljednje doze direktnog oralnog antikoagulansa.

Ako primijenite više lijeka Inhixa nego što ste trebali

Ako mislite da ste primijenili previše ili premalo lijeka Inhixa, odmah se obratite svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku, čak i ako nemate znakova tegoba. Ako dijete slučajno injicira ili proguta lijek Inhixa, odmah ga odvedite na bolnički odjel hitne pomoći.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Inhixa

Ako zaboravite primijeniti dozu, primijenite je čim se sjetite. Nemojte primijeniti dvostruku dozu isti dan da biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Vođenje dnevnika pomoći će Vam da ne propustite primijeniti dozu.

Ako prestanete primjenjivati lijek Inhixa

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Važno je da nastavite primjenjivati injekcije lijeka Inhixa sve dok Vaš liječnik ne odluči da je vrijeme da prestanete. Ako prestanete, može nastati krvni ugrušak, što može biti vrlo opasno.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kao i drugi lijekovi protiv zgrušavanja krvi (lijekovi koji smanjuju nastanak krvnih ugrušaka), Inhixa može uzrokovati krvarenje koje može biti opasno po život. U nekim slučajevima krvarenje možda neće biti očito.

Ako dođe do krvarenja koje ne prolazi samo od sebe ili ako primijetite znakove prekomjernog krvarenja (izuzetna slabost, umor, bljedilo, omaglica, glavobolja ili neobjašnjivo oticanje), odmah se obratite svom liječniku.

Liječnik će Vas možda odlučiti zadržati na pažljivom promatranju ili promijeniti lijek.

Prestanite primjenjivati Inhixa i odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koji znak teške alergijske reakcije (kao što su otežano disanje, oticanje usana, usta, grla ili očiju).

Prestanite primjenjivati enoksaparin i hitno zatražite pomoć liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- crveni, ljuskasti rašireni osip s potkožnim izbočinama i mjehurićima praćen vrućicom. Simptomi se obično javljaju na početku liječenja (akutna generalizirana egzantematозна pustuloza).

Odmah obavijestite svog liječnika:

- Ako imate bilo koji znak začepljenja krvne žile krvnim ugruškom, kao što su:
 - bolni grčevi, crvenilo, toplina ili oticanje jedne noge – to su simptomi duboke venske tromboze
 - nedostatak zraka, bol u prsnom košu, nesvjestica ili iskašljavanje krvi – to su simptomi plućne embolije
- Ako imate bolan osip ili tamnocrvene točkice ispod kože koje ne nestaju kada ih pritisnete.

Vaš će liječnik možda zatražiti da napravite krvne pretrage da bi provjerio broj trombocita.

Cjelovit popis mogućih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- krvarenje
- porast razina jetrenih enzima

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povećana sklonost nastanku modrica. Do toga može doći zbog niskog broja trombocita u krvi.
- ružičaste mrlje na koži. Njihova je pojava vjerojatnija na području gdje Vam je injiciran lijek Inhixa.
- kožni osip (koprivnjača)
- crvena koža koja svrbi
- modrice ili bol na mjestu injiciranja
- smanjen broj crvenih krvnih stanica
- visok broj trombocita u krvi
- glavobolja

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- iznenadna jaka glavobolja. To može biti znak krvarenja u mozgu
- osjetljivost na dodir i oticanje u području trbuha. Možda imate krvarenje u trbušnoj šupljini.
- velike crvene kožne mrlje nepravilna oblika, koje mogu i ne moraju biti praćene mjehurićima na koži
- nadraženost kože (lokalna iritacija)
- žuta boja kože ili očiju i tamnija boja mokraće. To može ukazivati na problem s jetrom.

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- teška alergijska reakcija. Znakovi mogu uključivati: osip, otežano gutanje ili disanje, oticanje usana, lica, grla ili jezika.
- povišena razina kalija u krvi. Vjerojatnije je da će se javiti u osoba s bubrežnim tegobama ili šećernom bolešću. Vaš liječnik može to provjeriti krvnom pretragom.
- povećan broj bijelih krvnih stanica zvanih eozinofili u krvi. Vaš liječnik može to provjeriti krvnom pretragom.
- opadanje kose
- osteoporoza (stanje kod kojega su kosti sklonije prijelomima) nakon dugotrajne primjene
- trnci, utrnulost i mišićna slabost (osobito u donjem dijelu tijela) nakon spinalne punkcije ili primanja spinalnog anestetika
- gubitak kontrole nad mokraćnim mjehurom ili debelim crijevom (zbog čega ne možete kontrolirati kada ćete ići na toalet)
- tvrda masa ili kvržica na mjestu injiciranja

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i

svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Inhixu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.
Nakon razrjeđivanja otopina se mora upotrijebiti unutar 8 sati.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u izgledu otopine.

Napunjene štrcaljke Inhixe namijenjene su samo za jednokratnu primjenu. Sav neiskorišteni lijek bacite.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Inhixa sadrži

- Djelatna tvar je enoksaparinnatrij.
Jedan ml sadrži 15 000 IU (150 mg) enoksaparinnatrija.
Jedna napunjena štrcaljka od 0,8 ml sadrži 12 000 IU (120 mg) enoksaparinnatrija. Jedna napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 15 000 IU (150 mg) enoksaparinnatrija.
- Drugi sastojak je voda za injekcije.

Kako Inhixa izgleda i sadržaj pakiranja

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml jest 0,8 ml otopine u:

- štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil gume i ljubičastim klipom od polipropilena s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu. Štrcaljke mogu dodatno biti opremljene štitnikom za iglu.

Dostupno u pakiranjima od:

- 2, 10 i 30 napunjenih štrcaljke
- 10 i 30 napunjenih štrcaljki sa štitnikom

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml jest 1 ml otopine u:

- štrcaljki s tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenoj čepom od klorbutil gume i tamnoplavim klipom od polipropilena, s pričvršćenom iglom i pokrovom za iglu. Štrcaljke mogu dodatno biti opremljene štitnikom za iglu.

Dostupno u pakiranjima od:

- 2, 10 i 30 napunjenih štrcaljke
- 10 i 30 napunjenih štrcaljki sa štitnikom

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nizozemska

Proizvođač

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varšava
Poljska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

Lietuva

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

България

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Luxembourg/Luxemburg

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Magyarország

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Danmark

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Malta

Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Deutschland

Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Nederland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Eesti

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Norge

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Ελλάδα

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Österreich

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

España

TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

Polska

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

France

Viatis Santé
+33 4 37 25 75 00

Portugal

Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

Hrvatska

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 1776255

România

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Ireland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Inhixa 30 000 IU (300 mg)/3 ml otopina za injekciju u višedoznom spremniku
Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml otopina za injekciju u višedoznom spremniku
Inhixa 100 000 IU (1000 mg)/10 ml otopina za injekciju u višedoznom spremniku
enoksaparinnatrij

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Inhixa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Inhixa
3. Kako primjenjivati lijek Inhixa
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Inhixa
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Inhixa i za što se koristi

Inhixa sadrži djelatnu tvar koja se zove enoksaparinnatrij, a koja pripada skupini heparina niske molekulske mase.

Inhixa djeluje na dva načina.

- 1) Sprječava daljnje povećavanje postojećih krvnih ugrušaka. Time pomaže tijelu da ih razgradi i sprječava štetu koju bi Vam oni mogli nanijeti.
- 2) Sprječava nastanak krvnih ugrušaka u krvi.

Inhixa se može koristiti za:

- liječenje krvnih ugrušaka koji se nalaze u krvi
- sprječavanje nastanka ugrušaka u krvi u sljedećim situacijama:
 - prije i nakon operacije
 - kada imate akutnu bolest i možda ćete neko vrijeme biti manje pokretni
 - kako biste spriječili nastanak novih krvnih ugrušaka ako ste imali krvni ugrušak zbog raka
 - kada imate nestabilnu anginu pectoris (stanje kod kojega do srca ne dopijeva dovoljna količina krvi)
 - nakon srčanog udara
- sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u cijevima uređaja za dijalizu (koji se koristi u osoba s teškim bubrežnim tegobama)

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Inhixa

Nemojte primjenjivati lijek Inhixa

- ako ste alergični na enoksaparinnatrij ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Znakovi alergijske reakcije uključuju: osip, otežano gutanje ili disanje, oticanje usana, lica, grla ili jezika.

- ako ste alergični na heparin ili druge heparine niske molekulske mase, kao što su nadroparin, tinzaparin ili dalteparin
- ako ste imali reakciju na heparin koja je uzrokovala velik pad broja stanica koje zgrušavaju krv (trombocita) – ta se reakcija zove heparinom izazvana trombocitopenija – unutar posljednjih 100 dana ili ako imate protutijela na enoksaparin u krvi
- ako imate teško krvarenje ili stanje kod kojega postoji visok rizik od krvarenja (kao što su čir na želucu, nedavno proveden kirurški zahvat na mozgu ili očima), uključujući nedavni moždani udar izazvan krvarenjem
- ako primjenjujete Inhixa za liječenje krvnih ugrušaka u tijelu, a primit ćete spinalnu ili epiduralnu anesteziju ili ići na lumbalnu punkciju unutar sljedeća 24 sata
- ako je bolesnik nedonošče ili novorođenče u dobi do 1 mjeseca zbog rizika od teške toksičnosti, uključujući poremećeno disanje („sindrom dahtanja“).

Upozorenja i mjere opreza

Inhixa se **ne smije međusobno zamjenjivati** s drugim lijekovima iz skupine heparina niske molekulske mase. Naime, ti lijekovi nisu potpuno isti, ne djeluju na isti način i imaju drugačije upute za uporabu.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što primijenite lijek Inhixa:

- ako ste ikada imali reakciju na heparin koja je uzrokovala velik pad broja trombocita
- ako ćete primiti spinalnu ili epiduralnu anesteziju ili ići na lumbalnu punkciju (pogledajte odlomak „Operacije i anestetici“): mora se poštovati vremenski razmak između primjene lijeka Inhixa i navedenih postupaka
- ako imate umjetan srčani zalistak
- ako imate endokarditis (infekciju unutarnje srčane ovojnice)
- ako ste ranije imali čir na želucu
- ako ste nedavno pretrpjeli moždani udar
- ako imate visok krvni tlak
- ako imate šećernu bolest ili tegobe s krvnim žilama u oku uzrokovane šećernom bolešću (što se naziva dijabetičkom retinopatijom)
- ako ste nedavno imali operaciju na očima ili mozgu
- ako ste starije dobi (stariji od 65 godina), osobito ako imate više od 75 godina
- ako imate bubrežnih tegoba
- ako imate jetrenih tegoba
- ako imate nedovoljnu ili prekomjernu tjelesnu težinu
- ako imate visoku razinu kalija u krvi (što se može provjeriti krvnom pretragom)
- ako trenutno uzimate lijekove koji utječu na krvarenje (pogledajte dio u nastavku – „Drugi lijekovi i Inhixa“).

Prije nego što počnete uzimati ovaj lijek i povremeno tijekom njegove primjene možda ćete obavljati **krvne pretrage**; njima se želi provjeriti broj stanica koje zgrušavaju krv (trombocita) i razina kalija u krvi.

Djeca i adolescenti

Sigurnost i djelotvornost lijeka Inhixa nije se ispitala u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Inhixa

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- varfarin – još jedan lijek protiv zgrušavanja krvi koji se koristi za razrjeđivanje krvi
- acetilsalicilatna kiselina (poznata i kao aspirin ili ASK), klopidoogrel ili druge lijekove koji se koriste za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka (pogledajte i odlomak „Promjena lijekova protiv zgrušavanja krvi” u dijelu 3.)
- injekciju dekstrana – koristi se kao nadomjestak krvi
- ibuprofen, diklofenak, ketorolak ili druge lijekove koji se zovu nesteroidni protuupalni lijekovi, a koriste se za liječenje boli i oticanja kod artritisa i drugih bolesti

- prednizolon, deksametazon ili druge lijekove koji se koriste za liječenje astme, reumatoidnog artritisa i drugih stanja
- lijekove koji povišuju razinu kalija u krvi, kao što su soli kalija, tablete za izmokravanje (diuretici) i neki lijekovi za srčane tegobe

Operacije i anestetici

Ako trebate ići na spinalnu punkciju ili operaciju kod koje se koristi epiduralna ili spinalna anestezija, recite svom liječniku da primjenjujete Inhixu. Pogledajte dio „Nemojte primjenjivati lijek Inhixa”. Isto tako, obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakvih tegoba s kralježnicom ili ako ste nekada imali operaciju na kralježnici.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Ako ste trudni i imate mehanički srčani zastatak, možete imati povećan rizik od nastanka krvnih ugrušaka. Vaš bi liječnik trebao razgovarati s Vama o tome.

Ako dojite ili planirate dojit, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Inhixa ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Sljedivost

Važno je voditi evidenciju broja serije Vašeg lijeka Inhixa. Stoga svaki put kad dobijete novo pakiranje lijeka Inhixa, zabilježite datum i broj serije (koji se nalazi na pakiranju iza Lot) i čuvajte te informacije na sigurnom mjestu.

Inhixa sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi unutar preporučenog raspona doza, tj. zanemarive količine natrija.

Inhixa sadrži benzilni alkohol

Inhixa sadrži benzilni alkohol (45 mg/3 ml; 75 mg/5 ml; 150 mg/10 ml). Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Benzilni alkohol povezan je s rizikom od teških nuspojava, uključujući poteškoće s disanjem (zvane „sindrom dahtanja“ u male djece).

Nemojte davati lijek novorođenčetu (do 4 tjedna starosti) osim ako Vam je to preporučio liječnik. Nemojte ga primjenjivati dulje od tjedan dana u male djece (mlađe od 3 godine) osim ako to nije savjetovao Vaš liječnik ili ljekarnik.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet ako imate bolest jetre ili bubrega ili ako ste trudni ili dojite. Razlog je tomu činjenica da se velike količine benzilnog alkohola mogu nakupiti u Vašem tijelu i uzrokovati nuspojave (zvane „metabolička acidoza“).

3. Kako primjenjivati lijek Inhixa

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Primjena lijeka

- Lijek Inhixa obično će Vam dati liječnik ili medicinska sestra. To je zato što se lijek mora dati injekcijom.
- Nakon što Vas otpuste iz bolnice, možda ćete trebati nastaviti primjenjivati lijek Inhixa i sami si davati injekcije.

- Inhixa se obično primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutano).
 - Nakon određenih vrsta srčanog udara ili operacija, Inhixa se može primijeniti injekcijom u venu (intravenski).
 - Inhixa se može dodati u cijev koja izlazi iz tijela (arterijsku liniju) na početku dijalize.
- Nemojte injicirati lijek Inhixa u mišić.

Koliko lijeka ćete primiti

- Vaš će liječnik odrediti koliko ćete lijeka Inhixa primiti. Doza će ovisiti o razlogu zbog kojeg se primjenjuje.
- Ako imate bubrežnih tegoba, možda ćete primiti manju količinu lijeka Inhixa.

1. Liječenje krvnih ugrušaka u krvi

- Uobičajena doza je 150 IU (1,5 mg) po kilogramu tjelesne težine jedanput na dan ili 100 IU (1 mg) po kilogramu tjelesne težine dvaput na dan.
- Vaš će liječnik odrediti koliko dugo trebate primiti lijek Inhixa.

2. Sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u krvi u sljedećim situacijama:

Kod operacije ili tijekom razdoblja smanjene pokretljivosti zbog bolesti

- Doza će ovisiti o tome kolika je vjerojatnost nastanka krvnog ugruška. Svaki ćete dan primiti 2000 IU (20 mg) ili 4000 IU (40 mg) lijeka Inhixa.
- Ako idete na operaciju, prvu ćete dozu obično primiti 2 sata ili 12 sati prije operacije.
- Ako Vam je pokretljivost smanjena zbog bolesti, obično ćete svakodnevno primiti 4000 IU (40 mg) lijeka Inhixa.
- Vaš će liječnik odrediti koliko dugo trebate primiti lijek Inhixa.

Nakon srčanog udara

Inhixa se može primjenjivati za dvije različite vrste srčanog udara, koje se zovu infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta (engl. *ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) ili infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (engl. *non-ST segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI). Količina lijeka Inhixa koju ćete primiti ovisit će o Vašoj dobi i vrsti srčanog udara koji ste pretrpjeli.

NSTEMI vrsta srčanog udara:

- Uobičajena doza je 100 IU (1 mg) po kilogramu tjelesne težine svakih 12 sati.
- Liječnik će obično tražiti da uzimate i acetilsalicilatnu kiselinu (aspirin).
- Vaš će liječnik odrediti koliko dugo trebate primiti lijek Inhixa.

STEMI vrsta srčanog udara, ako ste mlađi od 75 godina:

- Primit ćete početnu dozu od 3000 IU (30 mg) lijeka Inhixa injekcijom u venu.
- Istodobno ćete Inhixu primiti i u injekciji koja se daje pod kožu (supkutana injekcija). Uobičajena doza je 100 IU (1 mg) po kilogramu tjelesne težine svakih 12 sati.
- Liječnik će obično tražiti da uzimate i acetilsalicilatnu kiselinu (aspirin).
- Vaš će liječnik odrediti koliko dugo trebate primiti lijek Inhixa.

STEMI vrsta srčanog udara, ako imate 75 ili više godina:

- Uobičajena doza je 75 IU (0,75 mg) po kilogramu tjelesne težine svakih 12 sati.
- Maksimalna doza lijeka Inhixa koju ćete primiti u prve dvije injekcije je 7500 IU (75 mg).
- Vaš će liječnik odrediti koliko dugo trebate primiti lijek Inhixa.

Za bolesnike koji idu na zahvat koji se zove perkutana koronarna intervencija (PCI):

- Ovisno o tome kad ste zadnji put primili lijek Inhixa, Vaš će liječnik možda odlučiti primijeniti dodatnu dozu lijeka Inhixa prije perkutane koronarne intervencije. Ta će se doza primijeniti injekcijom u venu.

3. Sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u cijevima uređaja za dijalizu

- Uobičajena doza je 100 IU (1 mg) po kilogramu tjelesne težine.

- Inhixa se dodaje u cijev koja izlazi iz tijela (arterijsku liniju) na početku dijalize. Navedena je količina obično dovoljna za 4-satnu dijalizu. Međutim, liječnik će Vam možda dati i dodatnu dozu od 50 – 100 IU (0,5 – 1 mg) po kilogramu tjelesne težine, ako to bude potrebno.

Promjena lijekova protiv zgrušavanje krvi

Prelazak s lijeka Inhixa na lijekove za razrjeđivanje krvi koji se zovu antagonisti vitamina K (npr. varfarin)

Vaš će liječnik tražiti da napravite krvne pretrage za određivanje parametra koji se zove INR i reći će Vam kada trebate prestati primjenjivati Inhixu u skladu s nalazima tih pretraga.

Prelazak s lijekova za razrjeđivanje krvi koji se zovu antagonisti vitamina K (npr. varfarin) na Inhixu

Prestanite uzimati antagonist vitamina K. Vaš će liječnik tražiti da napravite krvne pretrage za određivanje parametra koji se zove INR i reći će Vam kada trebate početi primjenjivati Inhixu u skladu s nalazima tih pretraga.

Prelazak s lijeka Inhixa na liječenje direktnim oralnim lijekovima protiv zgrušavanja krvi (npr. apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban)

Prestanite primjenjivati lijek Inhixa. Počnite uzimati direktni oralni lijek protiv zgrušavanja krvi 0 – 2 sata prije nego što biste inače primijenili sljedeću injekciju lijeka Inhixa, a zatim nastavite s liječenjem prema uobičajenom rasporedu.

Prelazak s liječenja direktnim oralnim lijekovima protiv zgrušavanja krvi na lijek Inhixa

Prestanite uzimati direktni oralni antikoagulans. Nemojte početi primjenjivati Inhixu dok ne prođe najmanje 12 sati od posljednje doze direktnog oralnog antikoagulansa.

Ako primijenite više lijeka Inhixa nego što ste trebali

Ako mislite da ste primijenili previše ili premalo lijeka Inhixa, odmah se obratite svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku, čak i ako nemate znakova tegoba. Ako dijete slučajno injicira ili proguta lijek Inhixa, odmah ga odvedite na bolnički odjel hitne pomoći.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Inhixa

Ako zaboravite primijeniti dozu, primijenite je čim se sjetite. Nemojte primijeniti dvostruku dozu isti dan da biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Vođenje dnevnika pomoći će Vam da ne propustite primijeniti dozu.

Ako prestanete primjenjivati lijek Inhixa

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Važno je da nastavite primjenjivati injekcije lijeka Inhixa sve dok Vaš liječnik ne odluči da je vrijeme da prestanete. Ako prestanete, može nastati krvni ugrušak, što može biti vrlo opasno.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kao i drugi lijekovi protiv zgrušavanja krvi (lijekovi koji smanjuju nastanak krvnih ugrušaka), Inhixa može uzrokovati krvarenje koje može biti opasno po život. U nekim slučajevima krvarenje možda neće biti očito.

Ako dođe do krvarenja koje ne prolazi samo od sebe ili ako primijetite znakove prekomjernog krvarenja (izuzetna slabost, umor, bljedilo, omaglica, glavobolja ili neobjašnjivo oticanje), odmah se obratite svom liječniku.

Liječnik će Vas možda odlučiti zadržati na pažljivom promatranju ili promijeniti lijek.

Prestanite primjenjivati lijek Inhixa i odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koji znak teške alergijske reakcije (kao što su otežano disanje, oticanje usana, usta, grla ili očiju).

Prestanite primjenjivati enoksaparin i hitno zatražite pomoć liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- crveni, ljuskasti rašireni osip s potkožnim izbočinama i mjehurićima praćen vrućicom. Simptomi se obično javljaju na početku liječenja (akutna generalizirana egzantematozna pustuloza).

Odmah obavijestite svog liječnika:

- Ako imate bilo koji znak začepljenja krvne žile krvnim ugruškom, kao što su:
 - bolni grčevi, crvenilo, toplina ili oticanje jedne noge – to su simptomi duboke venske tromboze
 - nedostatak zraka, bol u prsnom košu, nesvjestica ili iskašljavanje krvi – to su simptomi plućne embolije
- Ako imate bolan osip ili tamnocrvene točkice ispod kože koje ne nestaju kada ih pritisnete.

Vaš će liječnik možda zatražiti da napravite krvne pretrage da bi provjerio broj trombocita.

Cjelovit popis mogućih nuspojava

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- krvarenje
- porast razina jetrenih enzima

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povećana sklonost nastanku modrica. Do toga može doći zbog niskog broja trombocita u krvi.
- ružičaste mrlje na koži. Njihova je pojava vjerojatnija na području gdje Vam je injicirana Inhixa.
- kožni osip (koprivnjača)
- crvena koža koja svrbi
- modrice ili bol na mjestu injiciranja
- smanjen broj crvenih krvnih stanica
- visok broj trombocita u krvi
- glavobolja

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- iznenadna jaka glavobolja. To može biti znak krvarenja u mozgu
- osjetljivost na dodir i oticanje u području trbuha. Možda imate krvarenje u trbušnoj šupljini.
- velike crvene kožne mrlje nepravilna oblika, koje mogu i ne moraju biti praćene mjehurićima na koži
- nadraženost kože (lokalna iritacija)
- žuta boja kože ili očiju i tamnija boja mokraće. To može ukazivati na problem s jetrom.

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- teška alergijska reakcija. Znakovi mogu uključivati: osip, otežano gutanje ili disanje, oticanje usana, lica, grla ili jezika.
- povišena razina kalija u krvi. Vjerojatnije je da će se javiti u osoba s bubrežnim tegobama ili šećernom bolešću. Vaš liječnik može to provjeriti krvnom pretragom.
- povećan broj bijelih krvnih stanica zvanih eozinofili u krvi. Vaš liječnik može to provjeriti krvnom pretragom.
- opadanje kose
- osteoporoza (stanje kod kojega su kosti sklonije prijelomima) nakon dugotrajne primjene
- trnci, utrnulost i mišićna slabost (osobito u donjem dijelu tijela) nakon spinalne punkcije ili primanja spinalnog anestetika
- gubitak kontrole nad mokraćnim mjehurom ili debelim crijevom (zbog čega ne možete kontrolirati kada ćete ići na toalet)
- tvrda masa ili kvržica na mjestu injiciranja

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Inhixa

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.

Nakon prvog otvaranja

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazane su tijekom 28 dana pri 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, jednom kad se otvori, lijek se može čuvati maksimalno 28 dana na temperaturi ispod 25 °C. Ostala vremena čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

Nakon razrjeđivanja otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za infuziju ili 5 %-tnom otopinom glukoze za injekciju

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazane su tijekom 8 sati pri 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja isključuje rizik od kontaminacije mikrobima, lijek se mora upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, ostala vremena i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u izgledu otopine.

Sav neiskorišteni lijek bacite.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Inhixa sadrži

- Djelatna tvar je enoksaparinatrij.
Jedan ml sadrži 10 000 IU (100 mg) enoksaparinatrija.
Jedna bočica (3,0 ml) sadrži 30 000 IU (300 mg) enoksaparinatrija.
Jedna bočica (5,0 ml) sadrži 50 000 IU (500 mg) enoksaparinatrija.
Jedna bočica (10,0 ml) sadrži 100 000 IU (1000 mg) enoksaparinatrija.
- Ostali su sastojci benzilni alkohol (pogledajte dio 2.) i voda za injekcije.

Kako Inhixa izgleda i sadržaj pakiranja

3 ml otopine u bočici od prozirnog, bezbojnog stakla tipa I, s gumenim čepom i bijelim zatvaračem od aluminijske i plastike, u kartonskoj kutiji.

Dostupno u pakiranjima od 1 bočice.

5 ml otopine u bočici od prozirnog, bezbojnog stakla tipa I, s gumenim čepom i sivim zatvaračem od aluminijske i plastike, u kartonskoj kutiji.

Dostupno u pakiranjima od 5 bočica.

10 ml ml otopine u bočici od prozirnog, bezbojnog stakla tipa I, s gumenim čepom i bijelim zatvaračem od aluminija i plastike, u kartonskoj kutiji.

Dostupno u pakiranjima od 1 ili 5 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Techdow Pharma Netherlands B.V.

Strawinskylaan 1143, Toren C-11

1077XX Amsterdam

Nizozemska

Proizvođač

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

Chełmska 30/34

00-725 Varšava

Poljska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Techdow Pharma Netherlands B.V.

+31 (0)76 531 5388

Lietuva

Techdow Pharma Netherlands B.V.

+37125892152

България

Techdow Pharma Netherlands B.V.

+49 (0)30 220 13 6906

Luxembourg/Luxemburg

Techdow Pharma Netherlands B.V.

+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika

Techdow Pharma Netherlands B.V.

+420255790502

Magyarország

Techdow Pharma Netherlands B.V.

+3618001930

Danmark

Techdow Pharma Netherlands B.V.

+4578774377

Malta

Mint Health Ltd.

+356 2755 9990

Deutschland

Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH

Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin

+49 (0)30 98 321 31 00

Nederland

Techdow Pharma Netherlands B.V.

+31208081112

Eesti

Techdow Pharma Netherlands B.V.

+37125892152

Norge

Techdow Pharma Netherlands B.V.

+4721569855

Ελλάδα

Techdow Pharma Netherlands B.V.

+49 (0)30 220 13 6906

Österreich

Techdow Pharma Netherlands B.V.

+43720230772

España

TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.

Tel: +34 91 123 21 16

Polska

Techdow Pharma Netherlands B.V.

+49 (0)30 220 13 6906

France

Viatrix 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

Latvija

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.