I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 2000 NE (20 mg)/0,2 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 000 NE/ml (100 mg/ml) oldatos injekció

Minden egyes előretöltött fecskendő 2 000 NE anti-Xa aktivitású (amely megfelel 20 mg-nak) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 0,2 ml vizes oldatban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Az enoxaparin-nátrium biológiai eredetű anyag, sertés bélnyálkahártyából származó heparin-benzil-észter lúgos depolimerizációjával állítják elő.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben (injekció).

Tiszta, színtelen-halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Inhixa felnőttek számára javallt:

- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén, különös tekintettel az ortopédiai és általános sebészetre, beleértve a daganatok műtéti eltávolítását is.
- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére akut betegségben (mint pl. akut szívelégtelenség, légzési elégtelenség, súlyos fertőzések vagy rheumás megbetegedések) szenvedő belgyógyászati betegeknél, valamint a mobilitás korlátozása esetén, ami a vénás tromboembóliás szövődmény fokozott kockázatával jár.
- Mélyvénás trombózis (DVT) valamint tüdőembólia (PE) kezelésére, kivéve a valószínűleg trombolitikus kezelést vagy sebészeti beavatkozást igénylő tüdőembóliát.
- A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és a kiújulás megelőzése aktív daganatos betegeknél.
- Hemodialízis során a trombusképződés megelőzése az extrakorporális keringésben.
- Akut koronária szindróma:
    - Instabil angina és ST-elevációval nem járó akut miokardiális infarktus kezelése (NSTEMI), orális acetilszalicilsavval kombinálva.
    - ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus (STEMI) kezelésére, beleértve a gyógyszeres kezelésre szoruló vagy későbbi perkután koronária intervenciót (PCI) igénylő betegeket is.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén

A tromboembóliás szövődmény kialakulásának kockázata egyénileg felbecsülhető validált, kockázatbesorolási modell alapján.

- A tromboembólia szempontjából közepes rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 2000 NE (20 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában. A sebészeti beavatkozás előtt (2 órával a műtétet megelőzően) beadott 2000 NE (20 mg) enoxaparin-nátrium hatásosnak és biztonságosnak bizonyult közepes kockázatú műtéti beavatkozás esetén.
  A közepes kockázatú betegeknél az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama minimum 7-10 nap, függetlenült a klinikai állapot (pl. mobilitás) alakulásától. A profilaktikus kezelést mindaddig folytatni kell, amíg a beteg mobilitása jelentősen korlátozott.
- A tromboembólia szempontjából nagy rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában, amit lehetőleg a műtét előtt 12 órával kell elkezdeni. Amennyiben a műtét előtti 12 óránál korábban van szükség az enoxaparin-nátrium profilaktikus alkalmazására (pl. ortopéd sebészeti beavatkozásra váró magas rizikójú beteg esetében), az utolsó injekciót a műtét előtt legalább 12 órával kell beadni, és a kezelést a műtétet után 12 órával kell folytatni.
    - Nagyobb ortopéd sebészeti beavatkozáson áteső betegeknél kiterjesztett, legalább 5 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.
    - Hasi vagy kismedencei daganat műtéti eltávolításán áteső, vénás tromboembólia (VTE) szempontjából nagy rizikójú betegeknek meghosszabbított, legalább 4 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése belgyógyászati betegeknél
Az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután injekció formájában.
Az enoxaparin-nátrium kezelést legalább 6-14 napig kell folytatni a klinikai állapot javulásától (pl. mobilitás) függetlenül. A 14 napnál tovább tartó kezelés előnyét nem igazolták.

Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése
Az enoxaparin-nátrium sc. injekcióban adható naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) adagban, vagy naponta kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) adagban.
Az adagolást az orvosnak minden egyes beteg esetében egyénileg kell megállapítania, beleértve a tromboembólia és a vérzés kockázatának értékelését is. A naponta egyszer adandó 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) adagolási sémát szövődménymentes esetekben, a VTE kiújulásának szempontjából alacsony rizikójú betegnél kell alkalmazni. A naponta kétszer adandó 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) adagolási sémát kell alkalmazni minden más beteg esetében, például túlsúlyosaknál, a tünetekkel járó tüdőembóliában szenvedőknél, tumoros betegeknél, a visszatérő VTE-ben vagy proximális (vena iliaca) trombózisban szenvedő betegeknél.

Az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama átlagosan 10 nap. Orális antikoaguláns kezelést a megfelelő időpontban kell elkezdeni (lásd a "Váltás enoxaparin-kezelésről orális antikoagulánsra" alcímet a 4.2 pont végén).

A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és kiújulásának megelőzése során aktív daganatos betegeknél az orvosoknak gondosan értékelniük kell a tromboembólia és vérzés előfordulásának egyéni kockázatát.
Az ajánlott adag 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) naponta kétszer sc. injekció formájában 5-10 napig, majd ezt követően naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) sc. injekció formájában 6 hónapig. A folyamatos véralvadásgátló kezelés előnyeit 6 hónapos kezelés után újra kell értékelni.

Hemodialízis során trombusképződés megelőzésére
Az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg).
Vérzés szempontjából nagy rizikójú betegeknél az adagot 50 NE/ttkg (0,5 mg/ttkg)-ra kell csökkenteni kettős vaszkuláris bemenet esetén, vagy 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg)-ra egyszeres vaszkuláris bemenet esetén.

Hemodialízis során az enoxaparin-nátriumot a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a dialízis kezdetén. A fenti dózis általában 4 órás kezeléshez elegendő; amennyiben fibringyűrűk képződnének –

például az átlagosnál hosszabb kezelés után, további 50–100 NE/ttkg (0,5–1 mg/ttkg) adagot lehet beadni.

Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegekről, akiknél az enoxaparin-nátriumot megelőzésre vagy kezelésre alkalmazták, vagy azt hemodialízis közben adták be.

Akut koronária szindróma: instabil angina és NSTEMI kezelése és akut STEMI kezelése

- Instabil angina és NSTEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) 12 óránként sc. injekció formájában, egyidejű thrombocytaaggregáció-gátló kezeléssel. A kezelést a klinikai állapot stabilizálódásáig, de minimum 2 napig kell folytatni. A kezelés átlagos időtartama 2–8 nap.
  Amennyiben nem ellenjavallt, acetilszalicilsav alkalmazása javasolt valamennyi betegnél, *per os* adott 150–300 mg telítő adaggal (acetilszalicilsavval még nem kezelt betegeknél), majd a kezelési stratégiától függetlenül hosszú távon 75–325 mg/nap fenntartó adaggal.

- Akut STEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja egyszeri intravénás (iv.) bolus 3000 NE (30 mg) adagban plusz sc. egyetlen 100 NE/ttkg-os adag, amelyet további 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. adagok követnek 12 óránként (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 10 000 NE [100 mg-ot]). Ezzel párhuzamosan megfelelő thrombocytaaggregáció kezelést, pl. *per os* acetilszalicilsav adását kell elkezdeni (75-325 mg napi egyszeri adaggal), hacsak nem ellenjavallt. Az enoxaparin-kezelést 8 napig, vagy (ha az ennél korábban bekövetkezik) a kórházi elbocsátás időpontjáig kell fenntartani. Amikor trombolitikummal együtt alkalmazzák (fibrinspecifikus vagy nem fibrinspecifikus), az enoxaparint a fibrinolitikus terápia megkezdése előtti 15. perc és a megkezdése utáni 30. perc közötti intervallumban kell beadni.
  - A 75 éves és idősebb betegekre vonatkozó dózist lásd az „Idősek” bekezdésben.
  - Perkután koronária intervencióban (PCI) részesülő betegek esetén, amennyiben az utolsó enoxaparin-nátrium sc. injekció beadása a ballon felfújását megelőző 8 órán belül történt, nem szükséges újabb adag alkalmazása. Amennyiben az utolsó szubkután injekciót a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be, egyszeri iv. bólusban 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg) enoxaparin-nátrium alkalmazandó.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők
Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Idősek
A STEMI kivételével egyetlen javallat esetében sem szükséges az adag módosítása az időseknél, kivéve a vesekárosodásban szenvedő betegeket (lásd később, a „Vesekárosodás” alcím alatt és a 4.4 pontban).
Akut STEMI esetén a 75 éves és idősebb betegek kezelése esetén tilos kezdeti intravénás bólus injekciót alkalmazni. A kezelést 12 óránként alkalmazott 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg) sc. adaggal kell kezdeni (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 7500 NE-t (75 mg-ot). A további sc. injekciók adagja 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg).
A vesekárosodásban szenvedő idős betegekre vonatkozó dózist lásd később a „Vesekárosodás” cím alatt és a 4.4 pontban.

Májkárosodás
Májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.1 és 5.2 pontok), ezért ilyen betegek esetében óvatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás (lásd 4.4 és 5.2 pontok)

- Súlyos vesekárosodás

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre

adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Adagolási táblázat súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance [15-30] ml/perc) esetén:

Indikáció	Adagolás
Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése	2000 NE (20 mg) sc. naponta egyszer
Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. naponta egyszer
A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. naponta egyszer
Instabil angina és NSTEMI kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. naponta egyszer
Akut STEMI kezelése (75 év alatti betegek)	1 × 3000 NE (30 mg) iv. bólus, plusz 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc., majd 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. 24 óránként
Akut STEMI kezelése (75 év feletti betegek)	Nincs kezdeti iv. bólus, 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc., majd 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. 24 óránként

A javasolt adagmódosítások nem vonatkoznak a hemodialízis során történő alkalmazásra.

- Közepes és enyhe vesekárosodás

Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazva nem szükséges az adag módosítása, azonban gondos klinikai ellenőrzés ajánlott.

Az alkalmazás módja

Az Inhixa intramuszkuláris alkalmazása nem javallt, és ilyen módon nem adható.

Műtéti beavatkozást követő vénás tromboembóliás szövődmény profilaxisa, DVT és PE kezelése, aktív daganatos betegeknél a DVT és PE hosszú távú kezelésére, instabil angina és NSTEMI kezelése esetén az enoxaparin-nátrium kizárólag sc. injekció formájában adható.

- Akut STEMI indikációban a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, amelyet azonnal szubkután injekció követ.
- Hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére a dializáló kör artériás szárába adandó.

Az egyszer használatos, előretöltött fecskendő azonnali felhasználásra kész.

Az ampullák vagy a többadagos injekciós üvegek használatához tuberkulin fecskendő vagy ezzel egyenértékű mérőfecskendő alkalmazása javasolt a megfelelő mennyiségű gyógyszeradag felszívásához.

A sc. injekció beadásának módja

Az injekciót lehetőleg fekvő betegnek kell beadni.
Az enoxaparin-nátriumot mély sc. injekcióként kell alkalmazni.

Előretöltött fecskendő használata esetén beadás előtt nem kell a levegőbuborékot eltávolítani a fecskendőből a gyógyszervesztés elkerülése érdekében. Ha a beadandó gyógyszermennyiséget a beteg testtömege alapján kell meghatározni, a kívánt mennyiség eléréséhez a beosztással ellátott, előretöltött fecskendőket kell használni. A fölösleges mennyiséget az injekció beadása előtt el kell távolítani. Kérjük vegye figyelembe, hogy bizonyos esetekben az adagot az előretöltött fecskendő beosztásával

nem lehet pontosan beállítani, ilyenkor a beadandó térfogatot a hozzá közelebb eső beosztáshoz kell igazítani.

Az adagokat felváltva a hasfal bal, illetve a jobb anterolaterális vagy poszterolaterális régiójába adjuk.

Az injekciós tűt annak teljes hosszában kell beszúrni a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell. A beadás után az injekció helyét nem szabad dörzsölni.

Megjegyzés az automata biztonsági rendszerrel ellátott, előretöltött fecskendőkhöz: A biztonsági rendszer az injekció beadása végén aktiválódik (lásd a kezelési útmutatót a 6.6 pontban).

Ha az injekciót a beteg magának adja be, a betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a gyógyszer mellé adott betegtájékoztatóban leírt utasításokat kövesse.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén)

Akut STEMI esetén a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, melyet azonnal szubkután injekció követ.
Az intravénás injekcióhoz a többadagos injekciós üveg, és az előretöltött fecskendő egyaránt felhasználható.
Az enoxaparin-nátrium injekciót intravénásan kell alkalmazni. Nem szabad egyéb gyógyszerekkel keverni vagy együtt adni. Annak érdekében, hogy az enoxaparin-nátrium egyéb gyógyszerekkel a beadás során ne keveredjen, a biztosított vénát az enoxaparin-nátrium intravénás bólusának beadása előtt és után megfelelő mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal át kell mosni. Az enoxaparin-nátrium biztonságosan beadható normál 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal.

Kezdő 3000 NE (30 mg) bólus
A kezdő 3000 NE (30 mg) bólus beadásához az enoxaparin-nátrium mennyiségének méréséhez beosztással ellátott előretöltött fecskendő alkalmazásakor a felesleges mennyiséget el kell távolítani oly módon, hogy a fecskendőben kizárólag a 3000 NE (30 mg) beadandó adag maradjon. Ezt követően a 3000 NE (30 mg) adag közvetlenül injektálható a vénába.

Kiegészítő bólus PCI esetén, amennyiben az utolsó sc. alkalmazás több mint 8 órával a ballon felfújása előtt történt
Perkután koronária intervencióval (PCI) kezelt betegeknél további egyszeri 30 NE/ttkg-os (0,3 mg/ttkg) adagot kell alkalmazni, ha az utolsó sc. alkalmazás a ballon felfújását megelőző 8 órán túl történt.

A beadandó kis mennyiségű adag pontos kiméréséhez a gyógyszert javasolt 300 NE/ml (3 mg/ml)-re hígítani.
A 300 NE/ml (3 mg/ml) oldat eléréséhez egy 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendőt, és egy 50 ml-es infúziós tasakot (azaz vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatotos injekciót, vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldatot) kell felhasználni a következők szerint:
Az infúziós tasakból egy fecskendő segítségével távolítsunk el 30 ml folyadékot, és ezt semmisítsük meg. A 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendő teljes hatóanyagmennyiségét fecskendezzük be az infúziós tasakban maradt 20 ml folyadékba. Óvatosan rázzuk össze a tasak tartalmát. A hígított oldatból egy fecskendő segítségével szívjuk fel a vénásan alkalmazni kívánt adagot.

A hígított oldatból beadandó mennyiség kiszámításához a következő képletet kell alkalmazni: [hígított oldat mennyisége (ml) = beteg testtömege (ttkg) × 0,1], vagy az alábbi táblázat szerint kell eljárni. A hígított oldat elkészítése közvetlenül a felhasználás előtt javasolt.

Iv. infúzióban beadandó mennyiség a 300 NE/ml (3 mg/ml) koncentrációra történt hígítást követően

Testtömeg	**Szükséges adag 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg)**		**A végső 300 NE (3 mg/ml) koncentrációjú hígításból beadandó mennyiség**
[ttkg]	**NE**	**[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

Artériás szárba adagolt injekció

Az enoxaparin-nátrium injekciót a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a trombusképződés megelőzésére az extracorporalis rendszerben.

Váltás enoxaparin-nátriumról orális antikoagulánsra

Váltás az enoxaparin-nátrium és K-vitamin antagonisták (Vitamin K antagonist-VKA) között
Fokozott klinikai monitorozás és laboratóriumi vizsgálatok végzése [prothrombin idő meghatározása Nemzetközi Normalizált Ráta (International Normalized Ratio =INR) alapján] szükséges a VKA hatásának követése érdekében.
Mivel a VKA maximális hatását bizonyos idő eltelte után fejti ki, az enoxaparin-nátrium kezelést változatlan dózisban addig kell folytatni, amíg az INR érték az indikációnak megfelelő terápiás tartományban marad két egymást követő vizsgálatban során.
A VKA kezelésben részesülő betegeknél, a VKA szedését abba kell hagyni, és az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor az INR érték a terápiás tartomány alá esik.

Váltás enoxaparin-nátrium és közvetlenül szájon át alkalmazandó antikoaguláns (direct oral anticoagulant-DOAC) között

Az enoxaparin-nátriummal kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium leállítása után a DOAC adagolását 0–2 órával előbb kezdjük meg, mint esedékes lenne a következő enoxaparin-nátrium adag. Ez megfelel a DOAC alkalmazási előírásának.
DOAC-vel kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor a DOAC soron következő adagját venné be a beteg.

Epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció során történő alkalmazás

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a neurológiai státusz körültekintő ellenőrzése szükséges az esetleges neuraxiális haematomák kialakulásának kockázatát illetően. (lásd 4.4 pont).

- *Megelőzés esetén alkalmazott dózisok*
  A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium megelőzésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 12 órának kell eltelnie.
  Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 12 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.
  Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 24 óra kihagyása.
  Neuraxiális anesztéziával a 2 órás preoperatív enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagolás megkezdése nem kompatibilis.

- *Kezelésre alkalmazott dózisok*
  A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium kezelésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 24 órának kell eltelnie (lásd továbbá a 4.3 pontot).
  Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 24 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.
  Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 48 óra kihagyása.
  Azoknál a betegeknél, akik az enoxaparin-nátriumot naponta két részletben kapják (tehát 75 NE/ttkg [0,75 mg/ttkg] napi 2-szer vagy 100 NE/ttkg [1 mg/ttkg] napi 2-szer, a második enoxaparin-nátrium adagot ki kell hagyni annak érdekében, hogy a katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig elegendő idő teljen el.

Az anti-Xa-szintek ezekben az időpontokban még mindig mérhetők, és a neuraxiális hematóma elkerülése késleltetett behelyezés/eltávolítás esetén sem garantált.
Hasonlóképpen, legalább 4 órának kell eltelnie az enoxaparin-nátrium következő dózisának beadása előtt a spinális/epidurális lumbálpunkció vagy a katéter eltávolítását követően az előny-kockázat mérlegelése alapján, figyelembe véve mind a trombózis, mind a vérzés kialakulásának kockázatát az adott beavatkozással, és a betegnél fennálló kockázati tényezőkkel összefüggésében.

4.3 Ellenjavallatok

Az enoxaparin-nátrium ellenjavallt az alábbi kórképekben:

- Enoxaparin-nátriummal, heparinnal vagy származékaival – ideértve a többi kis molekulatömegű heparinokat (LMWH) – vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szemben fennálló túlérzékenység;
- Immun-mediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán; vagy keringő antitestek jelenléte (lásd 4.4 pont);
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés és haemorrhagia nagyfokú kockázatával járó állapotok, ideértve a közelmúltban lezajlott haemorrhagiás stroke-ot, gasztrointesztinális fekélyt, vérzés nagyfokú kockázatával járó rosszindulatú daganatok jelenlétét, közelmúltban végzett agy-, gerinc vagy szemészeti műtétet, ismert vagy feltételezett nyelőcsővarixokat, arteriovenosus malformációkat, éraneurizmákat, illetve a nagyobb intraspinális vagy intracerebrális vaszkuláris deformitásokat;

- Spinális vagy epidurális anesztézia vagy helyi-regionális érzéstelenítés, amennyiben az enoxaparin-nátriumot az előző 24 óra folyamán alkalmazták (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

Az LMWH-k biológiai gyógyszerek. A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Általános megjegyzések

Az enoxaparin-nátrium nem váltható fel (egységre azonos mennyiségben) más kis molekulatömegű heparinokkal (LMWH). Ezek a termékek eltérnek a gyártási folyamatuk, molekulasúlyuk, specifikus anti-Xa- és anti-IIa-aktivitásuk, egységeik, adagjaik, továbbá klinikai hatékonyságuk és biztonságosságuk szempontjából. Ez farmakokinetikai és ezzel összefüggő biológiai aktivitásbeli különbségeket eredményez (pl. antitrombin-hatás és trombocita-interakciók). Ezért alkalmazásukkor különös figyelem szükséges és minden egyes készítmény esetében elengedhetetlen a saját alkalmazási előírásuk utasításainak betartása.

HIT az anamnézisben (>100 nap)

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása ellenjavallt az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán szereplő immunmediált HIT vagy a vérben kimutatható antitestek jelenléte esetén (lásd 4.3 pont). Keringő antitestek még néhány év elteltével is jelen lehetnek a szervezetben.
Különös óvatossággal kell eljárni az enoxaparin-nátrium alkalmazásakor olyan betegek esetén, akiknél a kórtörténetben 100 napon túli HIT szerepel keringő antitestek jelenléte nélkül. Az enoxaparin-nátrium ilyen esetekben történő alkalmazásáról kizárólag az előny/kockázat gondos mérlegelése, és egyéb alternatív nem heparin terápiák (pl. danaparoid-nátrium vagy lepirudin) megfontolását követően lehet dönteni.

A trombocitaszám monitorozása

A 80 G/l alatti trombocitaszámú daganatos betegeknél a véralvadásgátló kezelés egyedi alapon mérlegelendő, és szoros monitorozás javasolt.

Az antitestmediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) kockázata szintén fennáll a kis molekulatömegű heparinoknál. Ha trombocitopénia lép fel, akkor az általában az enoxaparin-nátrium kezelés megkezdését követő 5. és 21. nap között jelentkezik.
A HIT kockázata nagyobb a posztoperatív betegek esetében, különösen szívműtétet követően, illetve daganatos betegeknél.
Ezért szükséges a trombocitaszám ellenőrzése az enoxaparin-kezelés elkezdése előtt, majd rendszeresen a kezelés időtartama alatt.
Amennyiben a klinikai tünetek HIT-re utalnak (artériás és/vagy vénás tromboembólia bármilyen új epizódja, az injekció beadásának helyén fellépő bármilyen fájdalmas bőrelváltozás, a kezelés során fellépő bármilyen allergiás vagy anafilaktoid reakció), a trombocitaszámot ellenőrizni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ilyen tünetek előfordulhatnak, és észlelésük esetén értesítsék háziorvosukat.
A gyakorlatban, amennyiben megerősítést nyer a trombocitaszám jelentős csökkenése (a kezdeti érték 30-50%-a), az enoxaparin-nátrium kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget egyéb alternatív, nem heparin típusú antikoaguláns kezelésre kell átállítani.

Vérzések

A többi véralvadásgátlóhoz hasonlóan, az enoxaparin-kezelés során is bárhol a szervezetben kialakulhat vérzés. Kialakulásakor fel kell deríteni a vérzés helyét és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Az enoxaparin-nátriumot – a többi antikoaguláns kezeléssel megegyezően–óvatosan kell alkalmazni a fokozott vérzési veszéllyel járó állapotokban, mint pl.
– a haemostasis zavara,
– peptikus fekély az anamnézisben,
– a közelmúltban zajlott ischaemiás stroke,
– súlyos artériás hipertónia,
– a közelmúltban keletkezett diabéteszes retinopátia,
– idegsebészeti beavatkozás vagy szemműtét a közelmúltban,
– a hemosztázisra ható gyógyszerek párhuzamos alkalmazása (ld. 4.5 pont),

Laboratóriumi vizsgálatok
A vénás tromboembólia megelőzésére alkalmazott enoxaparin dózis nem befolyásolja szignifikánsan a vérzési időt, az alvadási paramétereket, és nem hat a trombocitaaggregációra, illetve a fibrinogén-trombocita kötődésre sem.
Magasabb dózisok esetén előfordulhat az aktivált parciális tromboplasztinidő (aPTI) és az aktivált alvadási idő (aCT) növekedése. Az aPTI és az aCT növekedése nem mutat lineáris összefüggést az enoxaparin antitrombotikus hatásának fokozódásával és ezért nem alkalmas az enoxaparin hatásának követésére.

Spinális/epidurális anaesthesia vagy lumbálpunkció

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció nem hajtható végre az enoxaparin-nátrium terápiás adagjainak alkalmazását követő 24 órán belül (lásd még 4.3 pont).
Enoxaparin injekció és spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció együttes alkalmazása esetén neuraxiális hematóma eseteit jelentették, amelyek tartós vagy maradandó bénuláshoz vezethetnek. Ezen esetek ritkák az enoxaparin-nátrium napi egyszeri 4000 NE (40 mg) vagy ennél kisebb dózisának alkalmazásakor.
A hematóma kialakulásának nagyobb a kockázata operációt követően bennmaradó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló egyéb gyógyszerek (pl. nem-szteroid gyulladásgátlók) egyidejű alkalmazásakor, illetve traumás vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén, vagy az anamnézisben szereplő gerincműtét, illetve gerincdeformitás esetén.

Az epidurális vagy spinális altatás/érzéstelenítés, illetve lumbálpunkció és az enoxaparin-kezelés együttes alkalmazásából fakadó vérzési kockázat csökkentése érdekében az enoxaparin farmakokinetikai profilját minden esetben figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont). A katéter behelyezését vagy eltávolítását, illetve a lumbálpunkciót legjobb akkor elvégezni, amikor az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatása még gyenge. Azonban a pontos időzítés – amikor kialakul az adott betegnél a kellően alacsony antikoaguláns hatás – nem ismert. Külön figyelmet igényelnek azok a betegek, akiknél a kreatinin-clearance 15–30 ml/perc, mivel az enoxaparin eliminációs ideje ezeknél a betegeknél jóval hosszabb (lásd 4.2 pont).

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a beteg gyakori ellenőrzése szükséges az esetleges neurológiai károsodás bármilyen jelének vagy tüneteinek észlelése érdekében, amilyen például a középvonalbeli hátfájás, a szenzoros és motoros kiesések (zsibbadás és gyengeség az alsó végtagokban), bél- és/vagy hólyagműködési zavarok. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a fenti jelek vagy tünetek bármelyikének észlelését azonnal jelezzék. Spinális hematóma tüneteinek gyanúja esetén sürgősen meg kell állapítani a diagnózist és a gerincvelői dekompressziót is magában foglaló kezelésre van szükség, bár előfordulhat, hogy a kezelés nem előzi meg vagy fordítja vissza a neurológiai következményeket.

Bőrnekrózis/cutan vasculitis

Bőrnekrózist és cutan vasculitist jelentettek LMWH-k alkalmazásával kapcsolatban. Ezen tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni.

Perkután koronária revaszkularizáció

Instabil angina, NSTEMI és STEMI kezelése miatt végzett koronária intervenció után – a vérzés kockázatának minimalizálása érdekében – az enoxaparin adagok beadásánál pontosan be kell tartani az adagolási időközöket. A PCI-t követően fontos a megfelelő vérzéscsillapítás biztosítása a beadás helyén is. Amennyiben záró eszközt alkalmaznak a vezetőkanül azonnal eltávolítható. Amennyiben manuális kompressziós módszert alkalmaznak, a vezetőkanül 6 órával az utolsó iv./sc. enoxaparin-nátrium adag beadását követően távolítható el. Amennyiben az enoxaparin-nátrium kezelés tovább folytatódik, a soron következő adagot a vezetőkanül eltávolítását követően 6-8 órával lehet beadni. Figyelni kell a vérzés vagy hematóma kialakulásának jeleit a beavatkozás helyén.

Akut infektív endocarditis

A heparin alkalmazása általában nem ajánlott akut infektív endocarditisben szenvedő betegek esetében a cerebrális vérzés kockázata miatt. Amennyiben az enoxaparin használata feltétlenül szükséges, arról kizárólag az egyéni előny–kockázat arány gondos mérlegelését követően lehet dönteni.

Mechanikus műbillentyű

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező betegeknél nem vizsgálták megfelelően az enoxaparin-nátriummal végzett tromboprofilaxist. A műbillentyű-trombózis izolált eseteiről beszámoltak mechanikus műbillentyűvel élő betegeknél, akik tromboprofilaxis céljából enoxaparin-nátriumot kaptak. Az adatok értékelését számos zavaró tényező (többek között az alapbetegség, illetve a klinikai adatok hiányosságai) korlátozza. Az esetek egy részében terhes anyáról volt szó, akiknél a trombózis az anya és a magzat halálát okozta.

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők

Az enoxaparin-nátrium mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők tromboprofilaxisát nem vizsgálták még megfelelően. Egy klinikai vizsgálatban, ahol a tromboembólia kockázatának csökkentésére mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél alkalmaztak enoxaparin-nátriumot 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) dózisban naponta kétszer, 8 nő közül 2-nél alakult ki vérrögösödés, ami a szívbillentyű elzáródásához, továbbá az anya és a magzat halálozáshoz vezetett. Forgalomba hozatal utáni időszakban szívbillentyű trombózis izolált eseteiről számoltak be enoxaparin-nátriumot kapó terhes nők esetében. Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél magasabb lehet a tromboembólia kialakulásának kockázata.

Idősek

Nem kell fokozott vérzésveszéllyel számolni profilaktikus dózisok alkalmazása esetén. Időseknél, különösen a ≥ 80 éveseknél, a terápiás dózistartományban adott heparin növeli a vérzéses komplikációk kockázatát. A 75 évnél idősebb, STEMI-vel kezelt betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt és megfontolandó a dózis csökkentése (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél növekszik az enoxaparin-nátrium expozíciója, ami fokozza a vérzés kockázatát. Ezeknél a betegeknél fokozott klinikai ellenőrzés ajánlott, és az anti-Xa aktivitás biológiai monitorozása megfontolandó (lásd 4.2 és 5.2 pont).
Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.
Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-30 ml/perc), az enoxaparin-nátrium jelentősen megnövekvő expozíciója miatt, terápiás és profilaktikus dózisban egyaránt az adag módosítása javasolt (lásd 4.2 pont).

Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása.

Májkárosodás

Az enoxaparin-nátriumot óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt. Az anti-Xa szintek monitorozásán alapuló dózismódosítás májcirrózisban szenvedő betegek esetében megtévesztő, ezért nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Kis testtömeg

Kis testtömegű nőknél (<45 ttkg), illetve férfiaknál (<57 ttkg) a profilaktikus (nem a testtömeg alapján kiszámolt) dózisok alkalmazásakor fokozott az enoxaparin-nátrium expozíció, ezért fokozott a vérzés kockázata. Ezért az ilyen betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt. (lásd 5.2 pont).

Túlsúlyos betegek

Túlsúlyos betegek esetében nagyobb a tromboembólia kialakulásának kockázata. A profilaktikus dózisok hatásosságát és biztonságosságát túlsúlyos betegek esetében (BMI > 30 ttkg/m^2) még nem határozták meg teljes mértékben, így a dózismódosításra vonatkozóan nincs megállapodás. Ezeket a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a tromboembólia jeleinek és tüneteinek kialakulása tekintetében.

Hyperkalaemia

A heparinok elnyomhatják az aldoszteron mellékvesebeli termelődését, ami hyperkalaemia kialakulásához vezet (lásd 4.8 pont), különösen diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, már fennálló metabolikus acidózis, esetén, illetve olyan gyógyszer szedésekor, amelyek ismerten növelik a káliumszintet (lásd 4.5 pont). A vér káliumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, különösen a kockázatnak kitett betegek esetében.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Akut generalizált exanthemás pustulosis

Az akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP) ismeretlen gyakorisággal jelentették az enoxaparin-kezeléssel összefüggésben. A betegeket a gyógyszer felírásakor tájékoztatni kell a jelekről és tünetekről, és szorosan monitorozni kell a bőrreakciókat. Ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelentkezése esetén, az enoxaparint azonnal le kell állítani, és alternatív kezelést kell mérlegelni (adott esetben).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Együttes alkalmazása nem javasolt

Hemosztázist befolyásoló gyógyszerek (lásd 4.4 pont)

Egyes szerek alkalmazását, amelyek hatással vannak a hemosztázisra – hacsak alkalmazásuk nem nélkülözhetetlen – az enoxaparin-nátrium-kezelés előtt abba kell hagyni. Ha a kombináció indokolt, az enoxaparin-nátriumot gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett kell alkalmazni. Ilyen gyógyszerek lehetnek:

- Szisztémásan alkalmazott szalicilátok, gyulladáscsökkentő adagban alkalmazott acetilszalicilsav, továbbá NSAID-ok beleértve a ketorolakot is,

- Egyéb trombolitikumok (pl. altepláz, retepláz, sztreptokináz, tenektepláz, urokináz) és antikoagulánsok (lásd 4.2 pont).

Együttes alkalmazása óvatosságot igényel:

Az alábbi gyógyszerek óvatossággal adhatók együtt az enoxaparin-nátriummal:

- *Hemosztázisra ható egyéb gyógyszerek, például:*
  - Trombocitaaggregáció-gátló szerek, ideértve az acetilszalicilsavat trombocitaaggregáció-gátló adagban (kardioprotekció), klopidogrel, tiklopidin, és akut koronária szindróma javallatban alkalmazott glükoprotein IIb/IIIa antagonisták (a vérzés kockázata miatt),
  - Dextran 40,
  - szisztémásan alkalmazott glükokortikoidok.

- *Káliumszintet növelő gyógyszerek:*

A káliumszintet növelő gyógyszerek óvatosan alkalmazhatók enoxaparin-nátriummal párhuzamosan gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett (lásd 4.4 és 4.8 pontok).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Humán alkalmazás esetén nem bizonyított, hogy az enoxaparin átjut a placentán a terhesség második és a harmadik trimeszterében. Az első trimeszterre vonatkozóan nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok nem mutattak semmiféle fötotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot (lásd 5.3 pont). Állatkísérletek adatai szerint az enoxaparin csekély mértékben jut át a placentán. Az enoxaparin-nátrium terhességben kizárólag akkor alkalmazható, ha azt az orvos elengedhetetlenül szükségesnek ítéli.

Az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő terhes nők gondos monitorozása szükséges a vérzés kialakulása vagy a fokozott antikoaguláció szempontjából, és figyelmeztetni kell a vérzések kialakulásának kockázatára. Általánosságban, a rendelkezésre álló adatok nem utalnak a vérzések, trombocitopénia vagy oszteoporózis kialakulásának fokozott kockázatára a mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők esetében a nem terhes nők csoportjához képest (lásd 4.4 pont).

Tervezett epidurális anesztézia esetén a beavatkozást megelőzően az enoxaparin-nátrium kezelés abbahagyása javasolt (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az enoxaparin változatlan formában kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Laktáló patkányokban az enoxaparin és metabolitjainak koncentrációja az anyatejben igen alacsony. Az enoxaparin-nátrium *per os* felszívódása valószínűtlen. Az Inhixa szoptatás alatt alkalmazható.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az állatkísérletek nem mutattak semmilyen termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az enoxaparin-nátrium nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az enoxaparin-nátrium hatásait klinikai vizsgálataiba több mint 15 000 beteget vontak be, köztük 1776 beteget DVT profilaxisa céljából kezeltek ortopédiai vagy hasi műtétet követően tromboembóliás szövődmény kockázata miatt; 1169 beteget DVT profilaxisa céljából akut belgyógyászati betegség kapcsán nagymértékben korlátozott mobilitás miatt; 559 beteget tüdőembóliával kísért vagy nem kísért mélyvénás trombózis kezelése céljából; 1578 beteget instabil angina vagy Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése céljából; 10 176 beteget akut STEMI kezelése céljából.

Az enoxaparin-nátrium adagolási módja az indikációktól függően eltérő volt ezekben a klinikai vizsgálatokban. Az enoxaparin-nátrium dózisa a DVT megelőzésére műtétet követően vagy akut betegségben szenvedő, nagymértékben immobilizált páciensek esetében 4,000 NE (40 mg) volt naponta egyszer, sc. injekció formájában alkalmazva. Pulmonális embóliával (PE) vagy anélkül jelentkező DVT esetén a páciensek 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) dózisú, vagy napi egyszeri alkalommal 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) dózisú enoxaparin-nátrium-kezelésben részesültek sc. injekció formájában. A klinikai vizsgálatokban instabil angina és Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése esetén az alkalmazott dózis 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) volt sc. injekció formájában, továbbá akut STEMI- esetében az enoxaparin-nátrium adagja 3000 NE (30 mg) iv. bólust követően 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) volt sc. alkalmazva, 12 óránként.

A klinikai vizsgálatok során a vérzések, a trombocitopenia, és a trombocitózis volt a leggyakrabban jelentett reakció (lásd 4.4 pont és alább “A kiválasztott mellékhatások leírása” részt).

Az enoxaparin biztonságossági profilja aktív daganatos betegeknél a DVT és PE hosszú távú kezelésére, hasonló a DVT és PE kezelése indikációban megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Az enoxaparin-kezeléssel összefüggésben akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP) jelentkezéséről számoltak be (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Azokat a nemkívánatos hatásokat, amelyekről a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal utáni időszakban számoltak be, a *jel jelzi.
Ezek a következő gyakoriságok szerint fordultak elő: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100–<1/10); nem gyakori (≥ 1/1000–<1/100); ritka (≥1/10 000–<1/1000); nagyon ritka (<1/10 000), vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg). A szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek
- Gyakori: Vérzés, vérzés okozta anémia*, trombocitopénia, trombocitózis.
- Ritka: Eozinofilia*
- Ritka: Trombózissal járó immunoallergiás trombocitopénia néhány esetben a trombózis szövődményeként szervi infarktus vagy végtagi ischaemia jelentkezett (lásd 4.4 pont).

Immunrendszeri betegségek
- Gyakori: Allergiás reakció
- Ritka: Anafilaxiás/anafilaktoid reakciók, beleértve a sokkot is *

- *Idegrendszeri betegségek és tünetek*
- Gyakori: Fejfájás*

Érbetegségek és tünetek
- Ritka: Spinális hematóma* (vagy neuraxiális hematóma). Ezek az események változó mértékű neurológiai károsodást eredményeztek, beleértve a tartós vagy maradandó bénulást (lásd 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek
- Nagyon gyakori: Májenzimszint-emelkedés (főleg transzaminázok , a normál értékek felső határának >3-szorosa)

- Nem gyakori: Hepatocelluláris májkárosodás *,
- Ritka: Kolesztatikus májkárosodás *

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei
- Gyakori: Urtikária, pruritusz, eritéma
- Nem gyakori: Bullózus dermatitisz
- Ritka: Alopécia*
- Ritka: Cutan vasculitis*, bőrnekrózis* általában az injekció helyén fordul elő (ezeket a bőrjelenségeket általában purpura vagy infiltrálódó és fájdalmas eritemotózus plakkok megjelenése előzi meg).

Csomók az injekció beadásának helyén * (gyulladásos csomók, melyek nem enoxaparin-tartalmú cisztikus képződmények). Ezek néhány nap alatt felszívódnak és nem teszik szükségessé a kezelés felfüggesztését.
- Nem ismert: Akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP)

A csont- és izomrendszer valamint a kötőszövet betegségei és tünetei
Ritka: Oszteoporózis* hosszú távú (3 hónapnál tovább tartó) kezelést követően

Általános tünetek, és az alkalmazás helyén fellépő reakciók
Gyakori: Az injekció beadásának helyén jelentkező hematóma, fájdalom és egyéb reakciók (például ödéma, vérzés, hiperszenzitivitás, gyulladás, csomó, fájdalom vagy reakció)
Nem gyakori: Lokális irritáció; bőrnekrózis az injekció beadásának helyén

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei
Ritka: Hyperkalaemia*(lásd 4.4 és 4.5 pontok)

A kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzések
Ezek közé tartoztak a súlyos vérzések, amelyeket a betegek mintegy 4,2%-ánál jelentettek (sebészeti beavatkozáson átesett betegek). Ezek közül némelyik halálos kimenetelű volt. A sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél a vérzéses szövődményeket akkor sorolták a súlyos kategóriába, (1) ha a vérzés jelentős klinikai következménnyel járt, vagy ha (2) $\geq$ 2 g/dl hemoglobinszint-csökkenés következett be, illetve 2 vagy több egység vérkészítmény transzfúziója vált szükségessé. A retroperitoneális és intrakraniális vérzéseket mindig a súlyos kategóriába sorolták.
A többi antikoaguláns szerhez hasonlóan, bizonyos kockázati tényezők egyidejű fennállása esetén vérzés jelentkezhet. Ezek közé sorolhatók: vérzésre hajlamosító organikus léziók, invazív beavatkozások vagy egyéb hemosztázisra ható gyógyszerek egyidejű alkalmazása (lásd a 4.4 és 4.5 pont alatt).

MedDRA szervrend-szerek szerinti osztályozás	**Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél**	**Profilaxis belgyógyászati betegeknél**	**Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül**	**A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél**	**Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése**	**Akut STEMI kezelése**
Vérképző-szervi és nyirokrend-	*Nagyon gyakori:* Vérzés [a]	*Gyakori:* Vérzés [a]	*Nagyon gyakori:* Vérzés [a]	*Gyakori* [b]*:* **Vérzés**	*Gyakori:* Vérzés [a]	*Gyakori:* Vérzés [a]

szeri betegségek	*Ritka:* Retro-peritoneális vérzés		*Nem gyakori:* Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés		*Ritka:* Retro-peritoneális vérzés	*Nem gyakori:* Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés

[α] például hematóma, nem a beadás helyén jelentkező véraláfutás, sebhematóma, hematúria, orrvérzés és emésztőrendszeri vérzés.
[b]: a gyakoriság egy 3526 beteget magában foglaló regiszterrel végzett retrospektív vizsgálaton alapul (lásd 5.1 pont)

Trombocitopénia és trombocitózis (Lásd 4.4 pont: A trombocitaszám monitorozása)

MedDRA szerv-rendszerek szerinti osztályozás	**Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél**	**Profilaxis belgyógyászati betegeknél**	**Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül**	**A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél**	**Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése**	**Akut STEMI kezelése**
Vérképző-szervi és nyirokrendszeri betegségek	*Nagyon gyakori:* Trombocitózis [ß]	*Nem gyakori:* Trombocito-pénia	*Nagyon gyakori:* Trombocitózis [ß]	*Nem ismert:* Trombocitopénia	*Nem gyakori:* Trombocito-pénia	*Gyakori:* Trombocitózis[ß] Trombocito-pénia
	Gyakori: Trombocitopénia		*Gyakori:* Trombocitopénia			*Nagyon ritka:* Immun-allergiás trombocitopénia

[ß] emelkedett vérlemezkeszám: > 400 G/l

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Jelek és tünetek

Az enoxaparin-nátrium esetleges túladagolása intravénás, extrakorporális vagy szubkután alkalmazást követően vérzéses szövődményekhez vezethet. *Per os* alkalmazva még nagy adag esetén sem valószínű, hogy az enoxaparin-nátrium felszívódik.

Kezelés

Az antikoaguláns hatás nagymértékben közömbösíthető intravénásan alkalmazott, lassú protamin injekcióval. A protamin adagja a beadott enoxaparin-nátrium mennyiségétől függ, 1 mg protamin 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatását közömbösíti, amennyiben az enoxaparin alkalmazása 8 órán belül történt. Amennyiben több, mint 8 óra telt el az enoxaparin alkalmazása óta, vagy ha úgy határoznak, hogy egy második adag protamin adása szükséges, akkor infúzió formájában 0,5 mg protamin adható minden 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium közömbösítésére. 12 órával az enoxaparin-nátrium injekciót követően nem szükséges a protamint alkalmazni. Azonban még nagy dózisú protaminnal sem közömbösíthető teljesen az enoxaparin anti-Xa aktivitása (legfeljebb 60%-ban) (lásd a protamin sók alkalmazására vonatkozó utasításokat).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antitrombotikus gyógyszerek, heparin csoport. ATC kód: B01A B05

Az Inhixa hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (http://www.ema.europa.eu) érhető el.

Farmakodinámiás hatások

Az enoxaparin alacsony, hozzávetőlegesen 4500 dalton molekulatömegű heparin, amelyben szétválik a standard heparin antitrombotikus és antikoaguláns hatása. A hatóanyag egy nátriumsó.

In vitro tisztított rendszerben az enoxaparin-nátriumnak erős anti-Xa aktivitása (körülbelül 100 NE/mg) és gyenge anti-IIa- vagy antitrombin-aktivitása (körülbelül 28 NE/mg) van; ezek aránya 3,6. Ezek az antikoaguláns hatások antitrombin- III (ATIII) által mediáltak és emberben antitrombotikus aktivitást eredményeznek.

Az anti-Xa/IIa aktivitáson túl az enoxaparin-nátrium további antitrombotikus és gyulladásgátló tulajdonságait azonosították egészséges vizsgálati alanyokban és betegekben, valamint nem klinikai modellekben. Ezek közé a tulajdonságok közé sorolható egyéb véralvadási faktorok, mint pl. a VIIa faktor ATIII függő gátlása, az endogén Szöveti Faktor Útvonal Inhibitor (TFPI) felszabadulásának serkentése, valamint a von Willebrand faktor (vWF) vaszkuláris endotélből a vérkeringésbe történő felszabadulásának csökkentése. Ezek a faktorok ismerten hozzájárulnak az enoxaparin-nátrium teljes antitrombotikus hatásához.
Megelőző terápiaként alkalmazva az enoxaparin-nátrium nem módosítja szignifikáns mértékben az aPTI-t. Kuratív terápiaként alkalmazva a maximális hatás elérésekor aPTI a kontroll idő 1,5-2,2-szeresére növekedhet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Vénás tromboembóliás esemény (VTE) megelőzése műtét kapcsán

- A VTE kiterjesztett profilaxisa ortopédiai műtétet követően:

VTE kiterjesztett profilaxisában végzett kettős vak vizsgálatban, amelyben 179, VTE-vel előzőleg nem kezelt, csípőprotézis-műtéten átesett beteg vett részt, és a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=90), vagy placebót (n=89) kaptak. A mélyvénás trombózis (DVT) incidenciája a kiterjesztett profilaxis során szignifikánsan alacsonyabb volt az enoxaparin-nátrium esetében a placebohoz képest. Nem számoltak be tüdőembólia előfordulásáról, és nem jelentkezett jelentős vérzés.
A hatásosságra vonatkozó adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	**Placebo naponta egyszer, sc. n (%)**
Kiterjesztett profilaxisban részesült összes beteg	90 (100)	89 (100)
Összes VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Összes DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximális DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p-érték vs placebo=0,008 #p-érték vs placebo=0,537		

Egy másik kettős vak vizsgálatban, amelyet 262, VTE-vel nem érintett, csípőprotézis műtéten átesett beteg részvételével végeztek, és ahol a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=131), vagy placebót (n=131) kaptak. A VTE incidenciája az első vizsgálathoz hasonlóan szignifikánsan alacsonyabb volt a kiterjesztett profilaxis során az enoxaparin-nátrium csoportban, mint a placebocsoportban mind az összesített VTE (enoxaparin-nátrium: 21 [16%], illetve placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), mind a proximális DVT (enoxaparin-nátrium: 8 [6,1%], illetve placebo: 28 [21,4%]; p=<0,001) tekintetében. A jelentős vérzések tekintetében nem mutatkozott eltérés az enoxaparin-nátriumot és a placebót kapó csoport között.

A mélyvénás trombózis (DVT) kiterjesztett profilaxisa onkológiai műtét kapcsán
Egy kettős vak, multicentrikus vizsgálatban az enoxaparin-nátrium négy hétig, illetve egy hétig alkalmazott profilaktikus adagjának hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze 332 olyan betegnél, akiknél hasi vagy medenceűri daganat eltávolítására elektív műtétet hajtottak végre. A betegek 6–10 napig naponta kaptak enoxaparin-nátriumot (4000 NE (40 mg)sc.), majd véletlen besorolás alapján újabb 21 napig kaptak enoxaparin-nátriumot, vagy placebót. Kétoldali venográfiát végeztek a 25. és a 31. nap között, illetve korábban, ha a vénás tromboembólia tüneteit észlelték. A betegeket három hónapig követték. A hasi vagy medencei daganat műtétjét követően az négyhetes enoxaparin-nátrium profilaxis szignifikánsan csökkentette a venográfiával kimutatott trombózis incidenciáját az egyhetes enoxaparin-nátrium profilaxishoz képest. A kettős vak fázis végén a vénás tromboembólia előfordulási aránya 12,0% (n=20) volt a placebocsoportban, illetve 4,8% (n=8) az enoxaparin-nátriumot csoportban; p=0,02. Ez a különbség három hónap elteltével is fennállt (13,8% szemben az 5,5%-kal [n=23 versus 9], p=0,01). A vérzés vagy egyéb szövődmények tekintetében nem jelentkeztek különbségek sem a kettős vak, sem a követéses fázisban.

Vénás tromboembólia megelőzése akut belgyógyászati betegség miatt várhatóan csökkent mobilitású betegeknél

Egy kettős vak, multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban naponta egyszer, sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) és 4000 NE (40 mg) adagját hasonlították össze a placebóval DVT megelőzésében akut betegség miatt korlátozott mobilitású belgyógyászati betegeknél (definíció: a megtett távolság <10 méter ≤3 nap alatt). A vizsgálatban szívelégtelenségben (NYHA III. vagy IV. stádium); akut légzési elégtelenségben, szövődményekkel járó krónikus légzési elégtelenségben, valamint akut fertőzésben vagy akut reumás betegségben szenvedő betegeket vonták be, ha a VTE-nek legalább egy kockázati tényezője is fennállt (≥75 éves életkor, daganat, korábbi VTE, obezitás, visszértágulat, hormonkezelés, valamint krónikus szív- vagy légzési elégtelenség).
Összesen 1102 beteget vontak be a vizsgálatba, és 1073 beteg részesült 6–14 napig tartó kezelésben (az átlagos időtartam 7 nap volt). Az enoxaparin-nátrium naponta egyszer 4000 NE (40 mg) sc. adagja szignifikánsan csökkentette a VTE incidenciáját a placebóhoz képest.
A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	**Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)**	**Placebo n (%)**
Az összes, akut betegséggel kezelt belgyógyászati beteg	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Összes VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Összes DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximális DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = vénás tromboembóliás események, beleértve a DVT-t, PE-t, valamint a tromboembóliás eredetűnek ítélt halálozást is * p-érték vs placebo =0,0002			

A beválasztást követően körülbelül 3 hónappal a VTE incidenciája szignifikánsan alacsonyabb maradt a 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban.
Az összes vérzés előfordulása 8,6%, a jelentős vérzéseké 1,1% volt a placebocsoportban, 11,7% és 0,3% a az enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagjával, valamint 12,6% és 1,7% az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) adagjával.

PE-vel kísért vagy a nélküli DVT kezelése

Egy multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban 900, tüdőembóliával (PE) kísért vagy a nélküli, akut alsó végtagi mélyvénás trombózissal érintett beteget randomizáltak kórházi kezelésre a következők szerint: (i) naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) sc. enoxaparin-nátrium, (ii) 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. enoxaparin-nátrium vagy (iii) iv. bolus heparin (5000 NE), amelyet folyamatos infúzió követett (a cél az 55–85 másodperces aPTI elérése volt). Összesen 900 beteget randomizáltak, és valamennyi beteg kapott kezelést. Minden beteg warfarin-nátriumot is kapott (a dózist a protrombin idő alapján módosították, hogy az INR értéke 2,0–3,0 közötti legyen), amelyet az enoxaparin-nátrium vagy a hagyományos heparinterápia megkezdése után 72 órán belül kezdtek meg és 90 napig folytattak. Enoxaparin-nátriumot vagy hagyományos heparinterápiát alkalmaztak legalább 5 napig, illetve mindaddig, amíg a megcélzott warfarin-nátrium INR értéket el nem érték. Mindkét enoxaparin-nátrium kezelési protokoll egyenértékű volt a hagyományos heparinterápiával a kiújuló vénás tromboembolizáció (DVT és/vagy PE) kockázatának csökkentése tekintetében.
A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) naponta egyszer, sc. n (%)	**Enoxaparin-nátrium 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) naponta kétszer, sc. n (%)**	**Heparin aPTI-hez igazított iv. terápia n (%)**
Az összes PE-vel kísért vagy a nélküli DVT-vel kezelt beteg	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Összes VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Csak DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)

• Proximális DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = vénás tromboembóliás esemény (mély vénás trombózis és/vagy tüdőembólia) Az összes VTE kezelési különbsége: CI (95%): - napi egyszeri enoxaparin-nátrium vs heparin (-3,0–3,5) - 12 óránként alkalmazott enoxaparin-nátrium vs heparin (-4,2–1,7).			

Jelentős vérzés 1,7%-ban jelentkezett a napi egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) enoxaparin-nátriumot, 1,3%-ban a napi kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) enoxaparin-nátriumot, valamint 2,1%-ban a heparint alkalmazó csoportban.

A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és a kiújulás megelőzése aktív daganatos betegeknél

A korlátozott számú beteggel végzett klinikai vizsgálatokban a 3–6 hónapig, naponta egyszer vagy kétszer adott enoxaparinnal kezelt betegek esetében, a jelentések alapján a kiújuló VTE aránya hasonlónak mutatkozott a warfarinéhoz.

A való életben észlelt hatékonyságot a VTE-ben és egyéb trombotikus állapotokban szenvedő betegeket magában foglaló nemzetközi RIETE regiszterből származó 4451, tüneteket mutató VTE-ben és aktív daganatos megbetegedésben szenvedő betegből álló kohorszban értékelték. 3526 beteg kapott sc. enoxaparint 6 hónapon át, 925 beteg pedig tinzaparin vagy dalteparin sc. készítményt. A 3526 enoxaparin-kezelésben részesülő beteg közül 891 beteg kezdeti kezelésként és 6 hónapos hosszú távú kezelésként naponta 1,5 mg/ttkg enoxaparint kapott (kizárólag naponta egyszeri kezelés), 1854 betegnél alkalmaztak kezdeti kezelésként és legfeljebb 6 hónapig hosszú távú kezelésként naponta kétszer 1,0 mg/ttkg enoxaparint (kizárólag naponta kétszeri kezelés), és 687 beteg kapott kezdeti kezelésként naponta kétszer 1,0 mg/ttkg enoxaparint, majd legfeljebb 6 hónapig hosszú távú kezelésként naponta egyszer 1,5 mg/ttkg enoxaparint (naponta kétszeri - naponta egyszeri kezelés kombinálva). A kezelés átlagos időtartama a kezelés megváltoztatásáig 17 nap, a medián időtartama pedig 8 nap volt. A két kezelési csoport között nem volt szignifikáns különbség a VTE kiújulási aránya tekintetében (lásd a táblázatot); az enoxaparin megfelelt az előre meghatározott 1,5-ös non-inferioritási kritériumnak (a releváns kovariánsokkal korrigált HR 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). A két kezelési csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a súlyos (halálos vagy nem halálos) vérzés és a teljes halálozás relatív kockázata tekintetében (lásd a táblázatot).

Táblázat. Hatásossági és biztonságossági eredmények a RIETECAT vizsgálatban

Eredmény	**Enoxaparin n=3526**	**Más LMWH n=925**	**Korrigált relatív hazárd enoxaparin/más LMWH [95%-os konfidenciaintervallum]**
VTE kiújulása	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Súlyos vérzés	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Nem súlyos vérzés	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Teljes halál	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Az alábbiakban áttekintést adunk a 6 hónapos kezelést befejezők eredményeiről a RIETECAT vizsgálatban alkalmazott kezelési rezsimek szerinti bontásban:

Táblázat. 6 hónapos eredmények a 6 hónapos kezelést befejező betegeknél, a különböző rezsimek szerinti bontásban

Eredmény N (%) (95% CI)	**Enoxapa-rin mindegy**	**Enoxaparin mindegyik rezsim**					**Az Európai Unióban engedélye**
		Enoxapa-rin	**Enoxapa-rin**	**Enoxap a-rin**	**Enoxapa-rin**	**Enoxapa-rin**	

	ik rezsim	**naponta egyszer**	**naponta kétszer**	**naponta kétszeri adagolás-ról váltás naponta egyszeri adagolás-ra**	**naponta egyszeri adagolás-ról váltás naponta kétszeri adagolás-ra**	**egynél több váltás**	**-zett LMWH-k**
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE kiújulása	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%)
Súlyos vérzés (halálos vagy nem halálos)	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%)
Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzések	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%)
Teljes halálozás	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%)
Halálos PE vagy halálos vérzés miatti halálozás	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%)
Minden adat 95%-os CI értékkel							

Instabil angina és nem ST-elevációval járó miokardiális infarktus kezelése

Egy nagy volumenű, multicentrikus vizsgálatba 3171 beteget választottak be, instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus akut fázisában. A betegeket úgy randomizálták, hogy napi egyszer 100-325 mg acetilszalicilsav alkalmazása mellett 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. enoxaparin-nátriumot, vagy nem frakcionált iv. heparint kaptak az aPTI-hez igazítva. A betegeket minimum 2 napig, maximum 8 napig kellett kórházi kezelésben részesíteni, amíg vagy az állapotuk klinikailag stabilizálódott, vagy revaszkularizációs beavatkozás történt, vagy elbocsátották őket. A betegeket 30 napig követték. A heparinhoz képest az enoxaparin-nátrium szignifikánsan csökkentette az angina pectoris, a miokardiális infarktus és a halál kombinált incidenciáját, amely a 14. napra 19,8%-ról 16,6%-ra csökkent (a relatív kockázat csökkenése 16,2%). A kombinált incidencia csökkenése 30 nap után is fennmaradt (23,3%-ról 19,8%-ra; a relatív kockázat 15%-os csökkenése).
Nem volt szignifikáns különbség a jelentős vérzések tekintetében, noha gyakrabban alakult ki vérzés a sc. injekció beadási helyén.

ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus kezelése (STEMI)

Egy nagy volumenű multicentrikus vizsgálatban 20 479 fibrinolitikus terápiára alkalmas STEMI beteget randomizáltak vagy enoxaparin-nátrium kezelésre egyszeri 3000 NE (30 mg) iv. bólusban és azzal egyidőben további 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. injekció formájában, amelyet 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. adagok követtek 12 óránként; vagy intravénásan alkalmazott, az aktivált

tromboplasztinidőhöz (aPTI) igazított nem-frakcionált heparin kezelésre 48 órán át. Valamennyi beteg legalább 30 napon keresztül acetilszalicilsav-kezelésben is részesült. Az enoxaparin-nátrium adagolási stratégiáját a súlyos vesekárosodásban szenvedő és a 75 éves vagy idősebb betegek esetén módosították. Az sc. enoxaparin-nátrium injekciókat a kórházi elbocsátás idejéig, vagy maximum 8 napig (amelyik előbb bekövetkezett) alkalmazták.
4716 perkután koronária intervencióval kezelt beteg kapott vak elrendezés szerinti adjuváns, antitrombotikus vizsgálati gyógyszert. Ebből következően az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő beteg esetén a PCI enoxaparin-nátrium kezelés mellett zajlott (átállás nélkül) a korábbi klinikai vizsgálatokban meghatározott adagolás szerint, pl. nem adtak újabb adagot abban az esetben, ha az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán belül adták be, illetve 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg) enoxaparin-nátrium iv. bólust alkalmaztak, amennyiben az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be.
Az enoxaparin-nátrium a nem-frakcionált heparinhoz képest 17%-os relatív rizikócsökkenéssel, szignifikánsan csökkentette ($p<0,001$) az elsődleges végpont, a bármely okból bekövetkezett halál vagy az ismételt miokardiális infarktus (összesített végpont) incidenciáját a randomizálást követő első 30 napon belül (9,9% az enoxaparin-nátrium csoportban; 12,0% a nem-frakcionált heparin csoportban).
Az enoxaparin-nátrium kezelés előnyei, melyek számos hatásossági végpontban megnyilvánultak, a 48. órában jelentkeztek, amikor az ismételt miokardiális infarktus relatív kockázatának 35%-os csökkenését észlelték a nem-frakcionált heparint alkalmazó csoporthoz képest ($p<0,001$).
Az enoxaparin-nátrium kedvező hatása az elsődleges végpont tekintetében egységesen megmutatkozott valamennyi kulcsfontosságú alcsoportban, így az életkor, a nem, az infarktus lokalizációja, az anamnézisben szereplő cukorbetegség, az anamnézisben szereplő miokardiális infarktus, az alkalmazott fibrinolitikum típusa és a vizsgálati gyógyszer alkalmazásáig eltelt idő vonatkozásában.
Az enoxaparin-nátrium kezelés hatása szignifikánsan kedvezőbb volt a nem-frakcionált heparinhoz viszonyítva a randomizációt követő 30 napon belül a PCI-vel kezelt (23%-os relatív rizikócsökkenés) vagy a csak gyógyszeres kezelésben részesült betegek esetén (15%-os relatív rizikócsökkenés, $p=0,27$ az interakcióra).
Az összetett végpont (halál, újabb miokardiális infarktus vagy koponyaűri vérzés a 30. napig) aránya (a nettó klinikai előny mérőszáma) szignifikánsan ritkábban következett be ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (10,1%) a heparincsoporttal összehasonlítva (12,2%), ami a relatív kockázat 17%-os csökkenését jelenti az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülők javára.
A jelentős vérzés incidenciája a 30 napon szignifikánsan magasabb volt ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (2,1%), mint a heparincsoportban (1,4%). A gyomor-bélrendszeri vérzés incidenciája magasabb volt az enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban (0,5%), mint a heparincsoportban (0,1%), míg a koponyaűri vérzés incidenciája hasonló volt mindkét csoportban (enoxaparin-nátriummal 0,8%, heparinnal 0,7%).
Az enoxaparin-nátrium kezelés első 30 napja során megfigyelt elsődleges végpontra gyakorolt kedvező hatása fennmaradt a 12 hónapos követési periódus alatt.

Májkárosodás

Irodalmi adatok alapján a májcirrózisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B-C stádium) az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) dózisban alkalmazva biztonságosnak és hatásosnak tűnik a véna portae-trombózis megelőzésében, azonban figyelembe kell venni, hogy a közölt vizsgálatoknak korlátai lehetnek. Májkárosodásban szenvedő betegek esetében óvatosan kell eljárni a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt (lásd 4.4 pont). Májcirrózisban szenvedő betegek esetében (Child-Pugh A, B vagy C stádium) nem végeztek formális dóziskereső klinikai vizsgálatokat.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános jellemzők

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikai paramétereit elsősorban a plazma anti-Xa, valamint az anti-IIa aktivitásának időbeli változása alapján tanulmányozták a javasolt dózistartományokban, egyszeri és ismételt sc. alkalmazást, illetve az egyszeri iv. beadást követően. Az anti-Xa és az anti-IIa

farmakokinetikai aktivitások mennyiségi meghatározására validált amidolítikus módszerekkel került sor.

Felszívódás

Az enoxaparin-nátrium abszolút biohasznosulása sc. injekció után az anti-Xa aktivitás szerint közel 100%.

Különféle adagokat, gyógyszerformákat és adagolási rendeket lehet alkalmazni:
Az átlagos maximális plazma anti-Xa aktivitás a sc. injekció után 3–5 órával figyelhető meg és 2000 NE, 4000 NE, 100 NE/ttkg és 150 NE/ttkg (20 mg, 40 mg, 1 mg/ttkg és 1,5 mg/ttkg) adagban történő egyszeri sc. adagolás után az anti Xa aktivitás körülbelül eléri a 0,2, 0,4, 1,0 illetve 1,3 anti-Xa NE/ml-t.

3000 NE (30 mg) iv. bolus, majd közvetlenül utána 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. adagolás hatására a kiindulási maximális anti-Xa szint 1,16 NE/ml-nek adódott (n=16), az átlagos expozíció pedig a dinamikus egyensúlyi szint 88%-ának felelt meg. A dinamikus egyensúlyi állapot a kezelés második napján áll be.

Ismételt sc. alkalmazással, napi egyszeri 4000 NE (40 mg) és napi egyszeri 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) protokollok mellett egészséges önkénteseknél a dinamikus egyensúlyi állapot a 2. napon állt be, az átlagos expozíciós arány hozzávetőlegesen 15%-kal magasabb volt, mint egy egyszeri adagolást követően. A napi kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. protokollal a dinamikus egyensúlyi állapot a 3-4. napon áll be; az átlag expozíció körülbelül 65%-kal magasabb, mint egyszeri adagolást követően, az anti-Xa aktivitási szint középértékének maximuma és mélypontja körülbelül 1,2 illetve 0,52 NE/ml.

Az injekció térfogata és dóziskoncentrációja a 100–200 mg/ml tartományban nem befolyásolja a farmakokinetikai paramétereket egészséges önkénteseknél.
Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája a javasolt dózistartományokban lineárisnak mutatkozik.
Az egyéni betegeken belüli és betegek közti variabilitás kismértékű. Ismételt sc. alkalmazást követően nem jelentkezik akkumuláció.

A plazma anti-IIa aktivitása sc. alkalmazást követően hozzávetőlegesen tízszer alacsonyabb, mint az anti-Xa aktivitás. Az anti-IIa aktivitási szint átlagának maximuma hozzávetőlegesen 3–4 órával az sc. injekciót követően figyeltek meg, ami naponta kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) és naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) ismételt alkalmazása után 0,13 NE/ml illetve 0,19 NE/ml értékeket ér el.

Eloszlás

Az enoxaparin-nátrium anti-Xa aktivitás tényleges megoszlási térfogata körülbelül 4,3 liter, és megközelíti a vértérfogatot.

Biotranszformáció

Az enoxaparin-nátrium elsősorban a májban metabolizálódik deszulfatációval és/vagy depolimerizációval, kisebb molekulasúlyú részekre, és ezzel együtt a biológiai hatékonyság nagyban csökken.

Elimináció

Az enoxaparin-nátrium lassan kiürülő anyag, 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) 6 órás iv. infúziót követően az átlagos anti-Xa plazmaclearance 0,74 l/h.
Az elimináció monofázisosnak tűnik, a felezési idő körülbelül az egyszeri sc. dózis utáni 5 órától az ismételt adagolást követő 7 óráig terjed.
Az aktív fragmentumok veseclearance-e a beadott adag hozzávetőlegesen 10%-ának felel meg, az aktív és nem aktív fragmentumok vesén keresztüli teljes kiürülése pedig a dózis 40%-át teszi ki.

Különleges betegcsoportok

Idősek
Egy populációs szintű farmakokinetikai elemzés eredményei alapján az enoxaparin-nátrium kinetikai profilja időseknél normál vesefunkció esetén nem tér el a fiatalabbakétól Mivel azonban a vesefunkció az életkor előrehaladtával beszűkül, idős betegeknél csökkenhet az enoxaparin-nátrium eliminációja (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás
Egy vizsgálatban, amelyben előrehaladott cirrózisban szenvedő betegeket kezeltek napi egyszeri 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal, a maximális anti-Xa aktivitás csökkenése a májkárosodás súlyosságának mértékével függött össze (Child–Pugh stádiumok szerint), amit elsősorban annak tulajdonítottak, hogy a májkárosodásban szenvedő betegeknél az ATIII-szint a csökkent ATIII szintézis következtében alacsonyabb.

Vesekárosodás
Az anti-Xa plazmaclearance és a kreatinin-clearance között lineáris kapcsolat figyelhető meg dinamikus egyensúlyi állapotban, ami arra utal, hogy vesekárosodás esetén a betegekben csökken az enoxaparin-nátrium clearance-e. Közepes (kreatinin-clearance 30–50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50–80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetében napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adagolása mellett kis mértékben növekszik az anti-XA expozíció, amelyet az AUC értéke jellemez dinamikus egyensúlyi állapotban. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/perc) napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adagolása mellett az AUC-érték szignifikánsan, átlagosan 65%-kal emelkedik dinamikus egyensúlyi állapotban (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hemodialízis
Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája hasonlónak tűnt a kontrollcsoportban tapasztalthoz egyszeri 25 NE, 50 NE, vagy 100 NE/ttkg (0,25, 0,50 vagy 1,0 mg/ttkg) iv. dózis alkalmazását követően, ugyanakkor a kontrollcsoporthoz képest kétszer magasabb AUC-értéket mértek.

Testtömeg
Napi egyszeri 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) ismételt sc. adását követően az anti-Xa aktivitás átlagos AUC értéke alig volt magasabb dinamikus egyensúlyi állapotban elhízott egészséges önkénteseknél (BMI 30-48 ttkg/m^2), mint a nem obez kontrollok körében, míg a maximális plazma anti-Xa aktivitás nem emelkedett. Az obez, sc. adagolásban részesülő betegeknél a testtömeghez viszonyított clearance alacsonyabb volt.

Amikor az adagolást nem a testtömeghez igazították, egyszeri 4000 NE (40 mg) sc. dózist követően az anti-Xa expozíció 52%-kal volt magasabb a kis testtömegű (<45 ttkg-os) nők és 27%-kal volt magasabb kis testtömegű (<57 ttkg-os) férfiak esetében, mint a normál testtömegű alanyoknál (lásd 4.4 pont).

Farmakokinetikai interakciók:

Nem észleltek farmakokinetikai interakciót az enoxaparin és az azzal párhozamosan alkalmazott trombolitikumok között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatásán kívül nem tapasztaltak nemkívánatos reakciókat patkányokon és kutyákon sc. adott 15 mg/ttkg/nap adaggal 13 héten át, illetve patkányokon és majmokon sc. és iv. adott 10 mg/ttkg/nap adaggal 26 héten át.
Az enoxaparin nem bizonyult mutagénnek *in vitro* vizsgálatokban, beleértve az Ames-tesztet, egér limfóma-mutációs tesztet, humán limfocita-aberráció vizsgálatot, és in vitro patkány csontvelőkromoszóma-aberrációs tesztet.

Vemhes patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatokban a sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 30 mg/ttkg/nap adagig nem mutatott semmilyen teratogén vagy fötotoxikus hatást. Az enoxaparin nem befolyásolta a fertilitást és a reproduktív képességet a hím és nőstény patkányokon, szubkután alkalmazott 20 mg/ttkg/nap adagokig.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Sc. injekció

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén)

Az enoxaparin-nátrium biztonságosan alkalmazható 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal (lásd 4.2 pont).

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Előretöltött fecskendő

3 év

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükózzal hígított gyógyszer

8 óra

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,2 ml oldat:
- rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és kék polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben. A fecskendő még tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve vagy kézi tűvédővel; vagy
- rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és fehér polikarbonát dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben. A fecskendő még UltraSafe Passive tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve

Csomag:
1, 2, 6, 10, 20 vagy 50 db előretöltött fecskendő dobozban
2, 6, 10, 20, 50 vagy 90 db előretöltött fecskendő dobozban tűvédő eszközzel
6, 10 vagy 20 előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
2 vagy 6 db előretöltött fecskendő dobozban UltraSafe Passive tűvédő eszközzel

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény

kezelésével kapcsolatos információk

HASZNÁLATI UTASÍTÁS AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐKHÖZ

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót tűvédő nélküli előretöltött fecskendővel?

Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén**.**

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem, használjon másik fecskendőt!
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

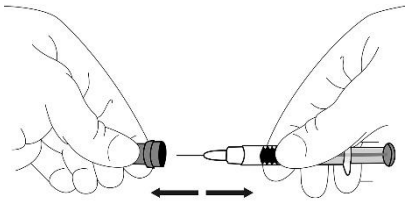
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

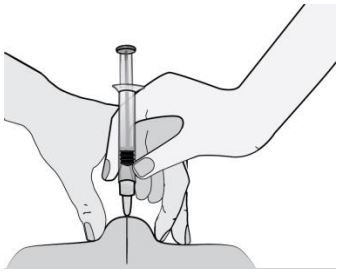


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt.

Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót tűvédővel ellátott előretöltött fecskendővel?

Az Ön által használt előretöltött fecskendő rendelkezik egy tűvédő eszközzel, amely megvédi Önt a tűszúrásos sérülésektől. Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció”) megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén**.**

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem,

használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

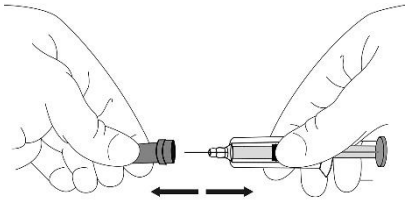
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

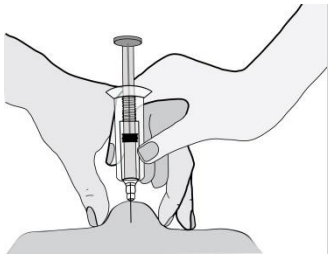


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

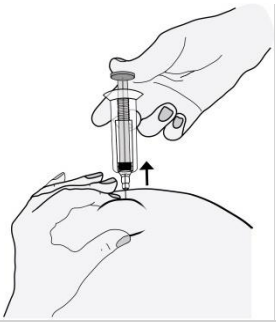
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt. Tartsa benyomva a dugattyút!



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) Tolja be erősen a fecskendő dugattyúját. A műanyag henger alakú biztonsági eszköz automatikusan aktiválódik és teljesen eltakarja a tűt.

11) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót UltraSafe Passive tűvédő eszközzel ellátott előretöltött fecskendővel?

Az Ön által használt előretöltött fecskendő rendelkezik egy UltraSafe Passive tűvédő eszközzel, amely megvédi Önt a tűszúrásos sérülésektől. Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell

befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

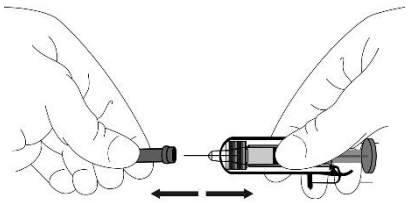
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

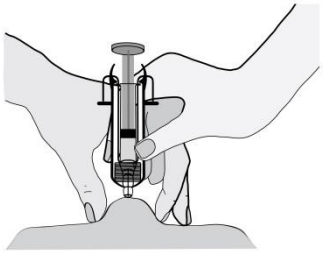


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

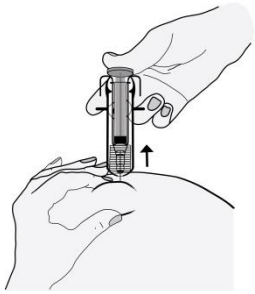
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt. Tartsa benyomva a dugattyút!



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) Engedje el a dugattyút, és hagyja, hogy a fecskendő addig mozduljon el fölfelé, amíg a tű teljes hossza a tűvédő eszközbe kerül, és az a helyére kattan.

11) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót kézi működtetésű tűvédővel ellátott előretöltött fecskendővel?
Az Ön által használt előretöltött fecskendő rendelkezik egy kézi működtetésű tűvédő eszközzel, amely megvédi Önt a tűszúrásos sérülésektől. Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások
1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be

fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

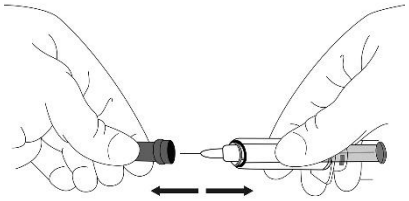
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

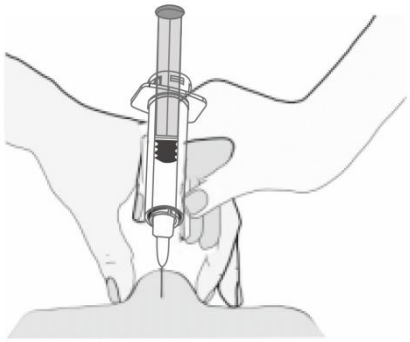


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút , hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

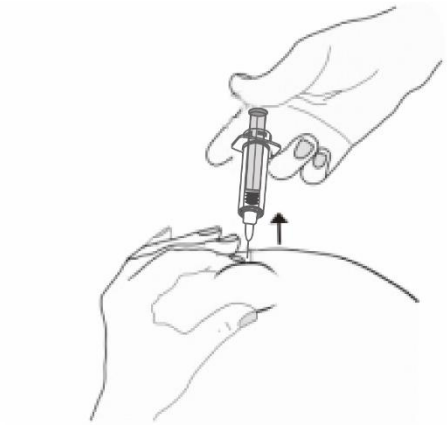
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



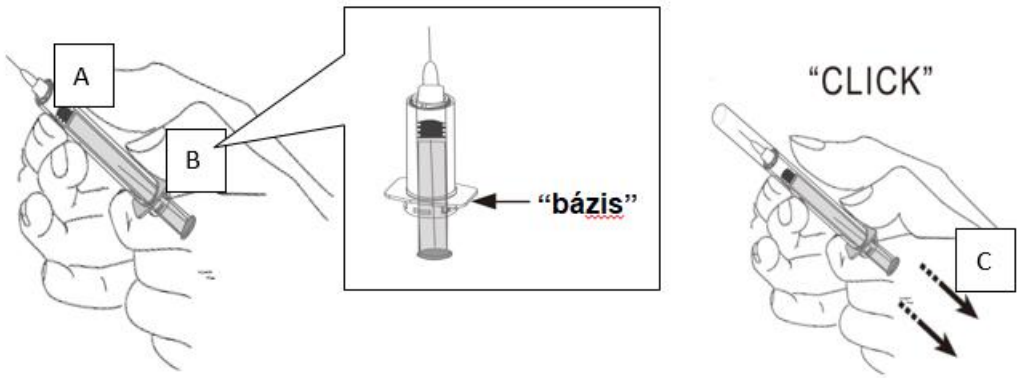
8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt. Tartsa benyomva a dugattyút!



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) Az injekció beadása után egyik kezével szorosan fogja meg a fecskendőtestet (A). A másik kezével fogja meg a fecskendő alapját, a „szárnyait" (B), és húzza meg az alapot, amíg kattanó hangot nem hall (C). Most a használt tű teljesen védett.



11) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)1077 XV Amszterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 15/09/2016
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 26/08/2021

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 000 NE/ml (100 mg/ml) oldatos injekció

Minden egyes előretöltött fecskendő 10 000 NE anti-Xa aktivitású (amely megfelel 100 mg-nak) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 1 ml vizes oldatban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Az enoxaparin-nátrium biológiai eredetű anyag, sertés bélnyálkahártyából származó heparin-benzil-észter lúgos depolimerizációjával állítják elő.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben (injekció).

Tiszta, színtelen-halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Inhixa felnőttek számára javallt:

- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén, különös tekintettel az ortopédiai és általános sebészetre, beleértve a daganatok műtéti eltávolítását is.
- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére akut betegségben (mint pl. akut szívelégtelenség, légzési elégtelenség, súlyos fertőzések vagy rheumás megbetegedések) szenvedő belgyógyászati betegeknél, valamint a mobilitás korlátozása esetén, ami a vénás tromboembóliás szövődmény fokozott kockázatával jár.
- Mélyvénás trombózis (DVT) valamint tüdőembólia (PE) kezelésére, kivéve a valószínűleg trombolitikus kezelést vagy sebészeti beavatkozást igénylő tüdőembóliát.
- A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és a kiújulás megelőzése aktív daganatos betegeknél.
- Hemodialízis során a trombusképződés megelőzése az extrakorporális keringésben.
- Akut koronária szindróma:
    - Instabil angina és ST-elevációval nem járó akut miokardiális infarktus kezelése (NSTEMI), orális acetilszalicilsavval kombinálva.
    - ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus (STEMI) kezelésére, beleértve a gyógyszeres kezelésre szoruló vagy későbbi perkután koronária intervenciót (PCI) igénylő betegeket is.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén

A tromboembóliás szövődmény kialakulásának kockázata egyénileg felbecsülhető validált, kockázatbesorolási modell alapján.

- A tromboembólia szempontjából közepes rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 2000 NE (20 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában. A sebészeti beavatkozás előtt (2 órával a műtétet megelőzően) beadott 2000 NE (20 mg) enoxaparin-nátrium hatásosnak és biztonságosnak bizonyult közepes kockázatú műtéti beavatkozás esetén.
  A közepes kockázatú betegeknél az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama minimum 7-10 nap, függetlenült a klinikai állapot (pl. mobilitás) alakulásától. A profilaktikus kezelést mindaddig folytatni kell, amíg a beteg mobilitása jelentősen korlátozott.
- A tromboembólia szempontjából nagy rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában, amit lehetőleg a műtét előtt 12 órával kell elkezdeni. Amennyiben a műtét előtti 12 óránál korábban van szükség az enoxaparin-nátrium profilaktikus alkalmazására (pl. ortopéd sebészeti beavatkozásra váró magas rizikójú beteg esetében), az utolsó injekciót a műtét előtt legalább 12 órával kell beadni, és a kezelést a műtétet után 12 órával kell folytatni.
    - Nagyobb ortopéd sebészeti beavatkozáson áteső betegeknél kiterjesztett, legalább 5 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.
    - Hasi vagy kismedencei daganat műtéti eltávolításán áteső, vénás tromboembólia (VTE) szempontjából nagy rizikójú betegeknek meghosszabbított, legalább 4 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése belgyógyászati betegeknél
Az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután injekció formájában.
Az enoxaparin-nátrium kezelést legalább 6-14 napig kell folytatni a klinikai állapot javulásától (pl. mobilitás) függetlenül. A 14 napnál tovább tartó kezelés előnyét nem igazolták.

Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése
Az enoxaparin-nátrium sc. injekcióban adható naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) adagban, vagy naponta kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) adagban.
Az adagolást az orvosnak minden egyes beteg esetében egyénileg kell megállapítania, beleértve a tromboembólia és a vérzés kockázatának értékelését is. A naponta egyszer adandó 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) adagolási sémát szövődménymentes esetekben, a VTE kiújulásának szempontjából alacsony rizikójú betegnél kell alkalmazni. A naponta kétszer adandó 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) adagolási sémát kell alkalmazni minden más beteg esetében, például túlsúlyosaknál, a tünetekkel járó tüdőembóliában szenvedőknél, tumoros betegeknél, a visszatérő VTE-ben vagy proximális (vena iliaca) trombózisban szenvedő betegeknél.

Az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama átlagosan 10 nap. Orális antikoaguláns kezelést a megfelelő időpontban kell elkezdeni (lásd a "Váltás enoxaparin-kezelésről orális antikoagulánsra" alcímet a 4.2 pont végén).

A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és kiújulásának megelőzése során aktív daganatos betegeknél az orvosoknak gondosan értékelniük kell a tromboembólia és vérzés előfordulásának egyéni kockázatát.
Az ajánlott adag 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) naponta kétszer sc. injekció formájában 5-10 napig, majd ezt követően naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) sc. injekció formájában 6 hónapig. A folyamatos véralvadásgátló kezelés előnyeit 6 hónapos kezelés után újra kell értékelni.

Hemodialízis során trombusképződés megelőzésére
Az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg).
Vérzés szempontjából nagy rizikójú betegeknél az adagot 50 NE/ttkg (0,5 mg/ttkg)-ra kell csökkenteni kettős vaszkuláris bemenet esetén, vagy 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg)-ra egyszeres vaszkuláris bemenet esetén.

Hemodialízis során az enoxaparin-nátriumot a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a dialízis kezdetén. A fenti dózis általában 4 órás kezeléshez elegendő; amennyiben fibringyűrűk képződnének –

például az átlagosnál hosszabb kezelés után, további 50–100 NE/ttkg (0,5–1 mg/ttkg) adagot lehet beadni.

Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegekről, akiknél az enoxaparin-nátriumot megelőzésre vagy kezelésre alkalmazták, vagy azt hemodialízis közben adták be.

Akut koronária szindróma: instabil angina és NSTEMI kezelése és akut STEMI kezelése

- Instabil angina és NSTEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) 12 óránként sc. injekció formájában, egyidejű thrombocytaaggregáció-gátló kezeléssel. A kezelést a klinikai állapot stabilizálódásáig, de minimum 2 napig kell folytatni. A kezelés átlagos időtartama 2–8 nap.
  Amennyiben nem ellenjavallt, acetilszalicilsav alkalmazása javasolt valamennyi betegnél, *per os* adott 150–300 mg telítő adaggal (acetilszalicilsavval még nem kezelt betegeknél), majd a kezelési stratégiától függetlenül hosszú távon 75–325 mg/nap fenntartó adaggal.

- Akut STEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja egyszeri intravénás (iv.) bolus 3000 NE (30 mg) adagban plusz sc. egyetlen 100 NE/ttkg-os adag, amelyet további 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. adagok követnek 12 óránként (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 10 000 NE [100 mg-ot]). Ezzel párhuzamosan megfelelő thrombocytaaggregáció kezelést, pl. *per os* acetilszalicilsav adását kell elkezdeni (75-325 mg napi egyszeri adaggal), hacsak nem ellenjavallt. Az enoxaparin-kezelést 8 napig, vagy (ha az ennél korábban bekövetkezik) a kórházi elbocsátás időpontjáig kell fenntartani. Amikor trombolitikummal együtt alkalmazzák (fibrinspecifikus vagy nem fibrinspecifikus), az enoxaparint a fibrinolitikus terápia megkezdése előtti 15. perc és a megkezdése utáni 30. perc közötti intervallumban kell beadni.
    - A 75 éves és idősebb betegekre vonatkozó dózist lásd az „Idősek” bekezdésben.
    - Perkután koronária intervencióban (PCI) részesülő betegek esetén, amennyiben az utolsó enoxaparin-nátrium sc. injekció beadása a ballon felfújását megelőző 8 órán belül történt, nem szükséges újabb adag alkalmazása. Amennyiben az utolsó szubkután injekciót a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be, egyszeri iv. bólusban 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg) enoxaparin-nátrium alkalmazandó.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők
Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Idősek
A STEMI kivételével egyetlen javallat esetében sem szükséges az adag módosítása az időseknél, kivéve a vesekárosodásban szenvedő betegeket (lásd később, a „Vesekárosodás” alcím alatt és a 4.4 pontban).
Akut STEMI esetén a 75 éves és idősebb betegek kezelése esetén tilos kezdeti intravénás bólus injekciót alkalmazni. A kezelést 12 óránként alkalmazott 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg) sc. adaggal kell kezdeni (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 7500 NE-t (75 mg-ot). A további sc. injekciók adagja 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg).
A vesekárosodásban szenvedő idős betegekre vonatkozó dózist lásd később a „Vesekárosodás” cím alatt és a 4.4 pontban.

Májkárosodás
Májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.1 és 5.2 pontok), ezért ilyen betegek esetében óvatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás (lásd 4.4 és 5.2 pontok)

- Súlyos vesekárosodás

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre

adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Adagtáblázat súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance [15-30] ml/perc) esetén:

Indikáció	Adagolás
Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése	2000 NE (20 mg) sc. naponta egyszer
Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. naponta egyszer
A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. naponta egyszer
Instabil angina és NSTEMI kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. naponta egyszer
Akut STEMI kezelése (75 év alatti betegek)	1 × 3000 NE (30 mg) iv. bólus, plusz 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc., majd 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. 24 óránként
Akut STEMI kezelése (75 év feletti betegek)	Nincs kezdeti iv. bólus, 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc., majd 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. 24 óránként

A javasolt adagmódosítások nem vonatkoznak a hemodialízis során történő alkalmazásra.

- Közepes és enyhe fokú vesekárosodás

Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazva nem szükséges az adag módosítása, azonban gondos klinikai ellenőrzés ajánlott.

Az alkalmazás módja

Az Inhixa intramuszkuláris alkalmazása nem javallt, és ilyen módon nem adható.

Műtéti beavatkozást követő vénás tromboembóliás szövődmény profilaxisa, DVT és PE kezelése, aktív daganatos betegeknél a DVT és PE hosszú távú kezelésére, instabil angina és NSTEMI kezelése esetén az enoxaparin-nátrium kizárólag sc. injekció formájában adható.

- Akut STEMI indikációban a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, amelyet azonnal szubkután injekció követ.
- Hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére a dializáló kör artériás szárába adandó.

Az egyszer használatos, előretöltött fecskendő azonnali felhasználásra kész.

Az ampullák vagy a többadagos injekciós üvegek használatához tuberkulin fecskendő vagy ezzel egyenértékű mérőfecskendő alkalmazása javasolt a megfelelő mennyiségű gyógyszeradag felszívásához.

A sc. injekció beadásának módja

Az injekciót lehetőleg fekvő betegnek kell beadni.
Az enoxaparin-nátriumot mély szubkután injekcióként kell alkalmazni.

Előretöltött fecskendő használata esetén beadás előtt nem kell a levegőbuborékot eltávolítani a fecskendőből a gyógyszervesztés elkerülése érdekében. Ha a beadandó gyógyszermennyiséget a beteg testtömege alapján kell meghatározni, a kívánt mennyiség eléréséhez a beosztással ellátott, előretöltött fecskendőket kell használni. A fölösleges mennyiséget az injekció beadása előtt el kell távolítani. Kérjük vegye figyelembe, hogy bizonyos esetekben az adagot az előretöltött fecskendő beosztásával

nem lehet pontosan beállítani, ilyenkor a beadandó térfogatot a hozzá közelebb eső beosztáshoz kell igazítani.

Az adagokat felváltva a hasfal bal, illetve a jobb anterolaterális vagy poszterolaterális régiójába adjuk.

Az injekciós tűt annak teljes hosszában kell beszúrni a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell. A beadás után az injekció helyét nem szabad dörzsölni.

Megjegyzés az automata biztonsági rendszerrel ellátott, előretöltött fecskendőkhöz: A biztonsági rendszer az injekció beadása végén aktiválódik (lásd a kezelési útmutatót a 6.6 pontban).

Ha az injekciót a beteg magának adja be, a betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a gyógyszer mellé adott betegtájékoztatóban leírt utasításokat kövesse.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén)

Akut STEMI esetén a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, melyet azonnal szubkután injekció követ.
Az intravénás injekcióhoz a többadagos injekciós üveg, és az előretöltött fecskendő egyaránt felhasználható.
Az enoxaparin-nátrium injekciót intravénásan kell alkalmazni. Nem szabad egyéb gyógyszerekkel keverni vagy együtt adni. Annak érdekében, hogy az enoxaparin-nátrium egyéb gyógyszerekkel a beadás során ne keveredjen, a biztosított vénát az enoxaparin-nátrium intravénás bólusának beadása előtt és után megfelelő mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal át kell mosni. Az enoxaparin-nátrium biztonságosan beadható normál 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal.

Kezdő 3000 NE (30 mg) bólus

A kezdő 3000 NE (30 mg) bólus beadásához az enoxaparin-nátrium mennyiségének méréséhez beosztással ellátott előretöltött fecskendő alkalmazásakor a felesleges mennyiséget el kell távolítani oly módon, hogy a fecskendőben kizárólag a 3000 NE (30 mg) beadandó adag maradjon. Ezt követően a 3000 NE (30 mg) adag közvetlenül injektálható a vénába.

Kiegészítő bólus PCI esetén, amennyiben az utolsó sc. alkalmazás több mint 8 órával a ballon felfújása előtt történt

Perkután koronária intervencióval (PCI) kezelt betegeknél további egyszeri 30 NE/ttkg-os (0,3 mg/ttkg) adagot kell alkalmazni, ha az utolsó sc. alkalmazás a ballon felfújását megelőző 8 órán túl történt.

A beadandó kis mennyiségű adag pontos kiméréséhez a gyógyszert javasolt 300 NE/ml (3 mg/ml)-re hígítani.
A 300 NE/ml (3 mg/ml) oldat eléréséhez egy 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendőt, és egy 50 ml-es infúziós tasakot (azaz vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval, vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldatot) kell felhasználni a következők szerint:
Az infúziós tasakból egy fecskendő segítségével távolítsunk el 30 ml folyadékot, és ezt semmisítsük meg. A 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendő teljes hatóanyagmennyiségét fecskendezzük be az infúziós tasakban maradt 20 ml folyadékba. Óvatosan rázzuk össze a tasak tartalmát. A hígított oldatból egy fecskendő segítségével szívjuk fel a vénásan alkalmazni kívánt adagot.

A hígított oldatból beadandó mennyiség kiszámításához a következő képletet kell alkalmazni: [hígított oldat mennyisége (ml) = beteg testtömege (ttkg) × 0,1], vagy az alábbi táblázat szerint kell eljárni. A hígított oldat elkészítése közvetlenül a felhasználás előtt javasolt.

Iv. infúzióban beadandó mennyiség a 300 NE/ml (3 mg/ml) koncentrációra történt hígítást követően

Testtömeg	**Szükséges adag 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg)**		**A végső 300 NE (3 mg/ml) koncentrációjú hígításból beadandó mennyiség**
[ttkg]	**NE**	**[mg]**	**[ml]**
45	1350	135	45
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

Artériás szárba adagolt injekció

Az enoxaparin-nátrium injekciót a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a trombusképződés megelőzésére az extracorporalis rendszerben.

Váltás enoxaparin-nátriumról orális antikoagulánsra

Váltás az enoxaparin-nátrium és K-vitamin antagonisták (Vitamin K antagonist-VKA) között
Fokozott klinikai monitorozás és laboratóriumi vizsgálatok végzése [prothrombin idő meghatározása Nemzetközi Normalizált Ráta (International Normalized Ratio =INR) alapján] szükséges a VKA hatásának követése érdekében.
Mivel a VKA maximális hatását bizonyos idő eltelte után fejti ki, az enoxaparin-nátrium kezelést változatlan dózisban addig kell folytatni, amíg az INR érték az indikációnak megfelelő terápiás tartományban marad két egymást követő vizsgálatban során.
A VKA kezelésben részesülő betegeknél, a VKA szedését abba kell hagyni, és az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor az INR érték a terápiás tartomány alá esik.

Váltás enoxaparin-nátrium és közvetlenül szájon át alkalmazandó antikoaguláns (direct oral anticoagulant-DOAC) között

Az enoxaparin-nátriummal kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium leállítása után a DOAC adagolását 0–2 órával előbb kezdjük meg, mint esedékes lenne a következő enoxaparin-nátrium adag. Ez megfelel a DOAC alkalmazási előírásának.
DOAC-vel kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor a DOAC soron következő adagját venné be a beteg.

Epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció során történő alkalmazás

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a neurológiai státusz körültekintő ellenőrzése szükséges az esetleges neuraxiális haematomák kialakulásának kockázatát illetően. (lásd 4.4 pont).

- *Megelőzés esetén alkalmazott dózisok*
  A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium megelőzésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 12 órának kell eltelnie.
  Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 12 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.
  Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 24 óra kihagyása.
  Neuraxiális anesztéziával a 2 órás preoperatív enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagolás megkezdése nem kompatibilis.

- *Kezelésre alkalmazott dózisok*
  A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium kezelésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 24 órának kell eltelnie (lásd továbbá a 4.3 pontot).
  Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 24 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.
  Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 48 óra kihagyása.
  Azoknál a betegeknél, akik az enoxaparin-nátriumot naponta két részletben kapják (tehát 75 NE/ttkg [0,75 mg/ttkg] napi 2-szer vagy 100 NE/ttkg [1 mg/ttkg] napi 2-szer, a második enoxaparin-nátrium adagot ki kell hagyni annak érdekében, hogy a katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig elegendő idő teljen el.

Az anti-Xa-szintek ezekben az időpontokban még mindig mérhetők, és a neuraxiális hematóma elkerülése késleltetett behelyezés/eltávolítás esetén sem garantált.
Hasonlóképpen, legalább 4 órának kell eltelnie az enoxaparin-nátrium következő dózisának beadása előtt a spinális/epidurális lumbálpunkció vagy a katéter eltávolítását követően az előny-kockázat mérlegelése alapján, figyelembe véve mind a trombózis, mind a vérzés kialakulásának kockázatát az adott beavatkozással, és a betegnél fennálló kockázati tényezőkkel összefüggésében.

4.3 Ellenjavallatok

Az enoxaparin-nátrium ellenjavallt az alábbi kórképekben:

- Enoxaparin-nátriummal, heparinnal vagy származékaival – ideértve a többi kis molekulatömegű heparinokat (LMWH) – vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szemben fennálló túlérzékenység;
- Immun-mediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán; vagy keringő antitestek jelenléte (lásd 4.4 pont);
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés és haemorrhagia nagyfokú kockázatával járó állapotok, ideértve a közelmúltban lezajlott haemorrhagiás stroke-ot, gasztrointesztinális fekélyt, vérzés nagyfokú kockázatával járó rosszindulatú daganatok jelenlétét, közelmúltban végzett agy-, gerinc vagy szemészeti műtétet, ismert vagy feltételezett nyelőcsővarixokat, arteriovenosus malformációkat, éraneurizmákat, illetve a nagyobb intraspinális vagy intracerebrális vaszkuláris deformitásokat;

- Spinális vagy epidurális anesztézia vagy helyi-regionális érzéstelenítés, amennyiben az enoxaparin-nátriumot az előző 24 óra folyamán alkalmazták (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

Az LMWH-k biológiai gyógyszerek. A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Általános megjegyzések

Az enoxaparin-nátrium nem váltható fel (egységre azonos mennyiségben) más kis molekulatömegű heparinokkal (LMWH). Ezek a termékek eltérnek a gyártási folyamatuk, molekulasúlyuk, specifikus anti-Xa- és anti-IIa-aktivitásuk, egységeik, adagolásuk, továbbá klinikai hatékonyságuk és biztonságosságuk szempontjából. Ez farmakokinetikai és ezzel összefüggő biológiai aktivitásbeli különbségeket eredményez (pl. antitrombin-hatás és trombocita-interakciók). Ezért alkalmazásukkor különös figyelem szükséges és minden egyes készítmény esetében elengedhetetlen a saját alkalmazási előírásuk utasításainak betartása.

HIT az anamnézisben (>100 nap)

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása ellenjavallt az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán szereplő immunmediált HIT vagy a vérben kimutatható antitestek jelenléte esetén (lásd 4.3 pont). Keringő antitestek még néhány év elteltével is jelen lehetnek a szervezetben.
Különös óvatossággal kell eljárni az enoxaparin-nátrium alkalmazásakor olyan betegek esetén, akiknél a kórtörténetben 100 napon túli HIT szerepel keringő antitestek jelenléte nélkül. Az enoxaparin-nátrium ilyen esetekben történő alkalmazásáról kizárólag az előny/kockázat gondos mérlegelése, és egyéb alternatív nem heparin terápiák (pl. danaparoid-nátrium vagy lepirudin) megfontolását követően lehet dönteni.

A trombocitaszám monitorozása

A 80 G/l alatti trombocitaszámú daganatos betegeknél a véralvadásgátló kezelés egyedi alapon mérlegelendő, és szoros monitorozás javasolt.

Az antitestmediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) kockázata szintén fennáll a kis molekulatömegű heparinoknál. Ha trombocitopénia lép fel, akkor az általában az enoxaparin-nátrium kezelés megkezdését követő 5. és 21. nap között jelentkezik.
A HIT kockázata nagyobb a posztoperatív betegek esetében, különösen szívműtétet követően, illetve daganatos betegeknél.
Ezért szükséges a trombocitaszám ellenőrzése az enoxaparin-kezelés elkezdése előtt, majd rendszeresen a kezelés időtartama alatt.
Amennyiben a klinikai tünetek HIT-re utalnak (artériás és/vagy vénás tromboembólia bármilyen új epizódja, az injekció beadásának helyén fellépő bármilyen fájdalmas bőrelváltozás, a kezelés során fellépő bármilyen allergiás vagy anafilaktoid reakció), a trombocitaszámot ellenőrizni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ilyen tünetek előfordulhatnak, és észlelésük esetén értesítsék háziorvosukat.
A gyakorlatban, amennyiben megerősítést nyer a trombocitaszám jelentős csökkenése (a kezdeti érték 30-50%-a), az enoxaparin-nátrium kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget egyéb alternatív, nem heparin típusú antikoaguláns kezelésre kell átállítani.

Vérzések

A többi véralvadásgátlóhoz hasonlóan, az enoxaparin-kezelés során is bárhol a szervezetben kialakulhat vérzés. Kialakulásakor fel kell deríteni a vérzés helyét és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Az enoxaparin-nátriumot – a többi antikoaguláns kezeléssel megegyezően–óvatosan kell alkalmazni a fokozott vérzési veszéllyel járó állapotokban, mint pl.
– a haemostasis zavara,
– peptikus fekély az anamnézisben,
– a közelmúltban zajlott ischaemiás stroke,
– súlyos artériás hipertónia,
– a közelmúltban keletkezett diabéteszes retinopátia,
– idegsebészeti beavatkozás vagy szemműtét a közelmúltban,
– a hemosztázisra ható gyógyszerek párhuzamos alkalmazása (ld. 4.5 pont),

Laboratóriumi vizsgálatok

A vénás tromboembólia megelőzésére alkalmazott enoxaparin dózis nem befolyásolja szignifikánsan a vérzési időt, az alvadási paramétereket, és nem hat a trombocitaaggregációra, illetve a fibrinogén-trombocita kötődésre sem.
Magasabb dózisok esetén előfordulhat az aktivált parciális tromboplasztinidő (aPTI) és az aktivált alvadási idő (aCT) növekedése. Az aPTI és az aCT növekedése nem mutat lineáris összefüggést az enoxaparin antitrombotikus hatásának fokozódásával és ezért nem alkalmas az enoxaparin hatásának követésére.

Spinális/epidurális anaesthesia vagy lumbálpunkció

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció nem hajtható végre az enoxaparin-nátrium terápiás adagjainak alkalmazását követő 24 órán belül (lásd még 4.3 pont).
Enoxaparin injekció és spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció együttes alkalmazása esetén neuraxiális hematóma eseteit jelentették, amelyek tartós vagy maradandó bénuláshoz vezethetnek. Ezen esetek ritkák az enoxaparin-nátrium napi egyszeri 4000 NE (40 mg) vagy ennél kisebb dózisának alkalmazásakor.
A hematóma kialakulásának nagyobb a kockázata operációt követően bennmaradó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló egyéb gyógyszerek (pl. nem-szteroid gyulladásgátlók) egyidejű alkalmazásakor, illetve traumás vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén, vagy az anamnézisben szereplő gerincműtét, illetve gerincdeformitás esetén.

Az epidurális vagy spinális altatás/érzéstelenítés, illetve lumbálpunkció és az enoxaparin-kezelés együttes alkalmazásából fakadó vérzési kockázat csökkentése érdekében az enoxaparin farmakokinetikai profilját minden esetben figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont). A katéter behelyezését vagy eltávolítását, illetve a lumbálpunkciót legjobb akkor elvégezni, amikor az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatása még gyenge. Azonban a pontos időzítés – amikor kialakul az adott betegnél a kellően alacsony antikoaguláns hatás – nem ismert. Külön figyelmet igényelnek azok a betegek, akiknél a kreatinin-clearance 15–30 ml/perc, mivel az enoxaparin eliminációs ideje ezeknél a betegeknél jóval hosszabb (lásd 4.2 pont).
Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a beteg gyakori ellenőrzése szükséges az esetleges neurológiai károsodás bármilyen jelének vagy tüneteinek észlelése érdekében, amilyen például a középvonalbeli hátfájás, a szenzoros és motoros kiesések (zsibbadás és gyengeség az alsó végtagokban), bél- és/vagy hólyagműködési zavarok. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a fenti jelek vagy tünetek bármelyikének észlelését azonnal jelezzék. Spinális hematóma tüneteinek gyanúja esetén sürgősen meg kell állapítani a diagnózist és a gerincvelői dekompressziót is magában foglaló kezelésre van szükség, bár előfordulhat, hogy a kezelés nem előzi meg vagy fordítja vissza a neurológiai következményeket.

Bőrnekrózis / cutan vasculitis

Bőrnekrózist és cutan vasculitist jelentettek LMWH-k alkalmazásával kapcsolatban. Ezen tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni.

Perkután koronária revaszkularizáció

Instabil angina, NSTEMI és STEMI kezelése miatt végzett koronária intervenció után – a vérzés kockázatának minimalizálása érdekében – az enoxaparin adagok beadásánál pontosan be kell tartani az adagolási időközöket. A PCI-t követően fontos a megfelelő vérzéscsillapítás biztosítása a beadás helyén is. Amennyiben záró eszközt alkalmaznak a vezetőkanül azonnal eltávolítható. Amennyiben manuális kompressziós módszert alkalmaznak, a vezetőkanül 6 órával az utolsó iv./sc. enoxaparin-nátrium adag beadását követően távolítható el. Amennyiben az enoxaparin-nátrium kezelés tovább folytatódik, a soron következő adagot a vezetőkanül eltávolítását követően 6-8 órával lehet beadni. Figyelni kell a vérzés vagy hematóma kialakulásának jeleit a beavatkozás helyén.

Akut infektív endocarditis

A heparin alkalmazása általában nem ajánlott akut infektív endocarditisben szenvedő betegek esetében a cerebrális vérzés kockázata miatt. Amennyiben az enoxaparin használata feltétlenül szükséges, arról kizárólag az egyéni előny–kockázat arány gondos mérlegelését követően lehet dönteni.

Mechanikus műbillentyű

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező betegeknél nem vizsgálták megfelelően az enoxaparin-nátriummal végzett tromboprofilaxist. A műbillentyű-trombózis izolált eseteiről beszámoltak mechanikus műbillentyűvel élő betegeknél, akik tromboprofilaxis céljából enoxaparin-nátriumot kaptak. Az adatok értékelését számos zavaró tényező (többek között az alapbetegség, illetve a klinikai adatok hiányosságai) korlátozza. Az esetek egy részében terhes anyáról volt szó, akiknél a trombózis az anya és a magzat halálát okozta.

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők

Az enoxaparin-nátrium mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők tromboprofilaxisát nem vizsgálták még megfelelően. Egy klinikai vizsgálatban, ahol a tromboembólia kockázatának csökkentésére mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél alkalmaztak enoxaparin-nátriumot 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) dózisban naponta kétszer, 8 nő közül 2-nél alakult ki vérrögösödés, ami a szívbillentyű elzáródásához, továbbá az anya és a magzat halálozáshoz vezetett. Forgalomba hozatal utáni időszakban szívbillentyű trombózis izolált eseteiről számoltak be enoxaparin-nátriumot kapó terhes nők esetében. Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél magasabb lehet a tromboembólia kialakulásának kockázata.

Idősek

Nem kell fokozott vérzésveszéllyel számolni profilaktikus dózisok alkalmazása esetén. Időseknél, különösen a ≥ 80 éveseknél, a terápiás dózistartományban adott heparin növeli a vérzéses komplikációk kockázatát. A 75 évnél idősebb, STEMI-vel kezelt betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt és megfontolandó a dózis csökkentése (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél növekszik az enoxaparin-nátrium expozíciója, ami fokozza a vérzés kockázatát. Ezeknél a betegeknél fokozott klinikai ellenőrzés ajánlott, és az anti-Xa aktivitás biológiai monitorozása megfontolandó (lásd 4.2 és 5.2 pont).
Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.
Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-30 ml/perc), az enoxaparin-nátrium jelentősen megnövekvő expozíciója miatt, terápiás és profilaktikus dózisban egyaránt az adag módosítása javasolt (lásd 4.2 pont).

Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása.

Májkárosodás

Az enoxaparin-nátriumot óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt. Az anti-Xa szintek monitorozásán alapuló dózismódosítás májcirrózisban szenvedő betegek esetében megtévesztő, ezért nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Kis testtömeg

Kis testtömegű nőknél (<45 ttkg), illetve férfiaknál (<57 ttkg) a profilaktikus (nem a testtömeg alapján kiszámolt) dózisok alkalmazásakor fokozott az enoxaparin-nátrium expozíció, ezért fokozott a vérzés kockázata. Ezért az ilyen betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt. (lásd 5.2 pont).

Túlsúlyos betegek

Túlsúlyos betegek esetében nagyobb a tromboembólia kialakulásának kockázata. A profilaktikus dózisok hatásosságát és biztonságosságát túlsúlyos betegek esetében (BMI > 30 ttttttttttttttttttt kg/m^2) még nem határozták meg teljes mértékben, így a dózismódosításra vonatkozóan nincs megállapodás. Ezeket a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a tromboembólia jeleinek és tüneteinek kialakulása tekintetében.

Hyperkalaemia

A heparinok elnyomhatják az aldoszteron mellékvesebeli termelődését, ami hyperkalaemia kialakulásához vezet (lásd 4.8 pont), különösen diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, már fennálló metabolikus acidózis, esetén, illetve olyan gyógyszer szedésekor, amelyek ismerten növelik a káliumszintet (lásd 4.5 pont). A vér káliumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, különösen a kockázatnak kitett betegek esetében.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Akut generalizált exanthemás pustulosis

Az akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP) ismeretlen gyakorisággal jelentették az enoxaparin-kezeléssel összefüggésben. A betegeket a gyógyszer felírásakor tájékoztatni kell a jelekről és tünetekről, és szorosan monitorozni kell a bőrreakciókat. Ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelentkezése esetén, az enoxaparint azonnal le kell állítani, és alternatív kezelést kell mérlegelni (adott esetben).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Együttes alkalmazása nem javasolt
Hemosztázist befolyásoló gyógyszerek (lásd 4.4 pont)

Egyes szerek alkalmazását, amelyek hatással vannak a hemosztázisra – hacsak alkalmazásuk nem nélkülözhetetlen – az enoxaparin-nátrium-kezelés előtt abba kell hagyni. Ha a kombináció indokolt, az enoxaparin-nátriumot gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett kell alkalmazni. Ilyen gyógyszerek lehetnek:

- Szisztémásan alkalmazott szalicilátok, gyulladáscsökkentő adagban alkalmazott acetilszalicilsav, továbbá NSAID-k beleértve a ketorolakot is,
- Egyéb trombolitikumok (pl. altepláz, retepláz, sztreptokináz, tenektepláz, urokináz) és antikoagulánsok (lásd 4.2 pont).

Együttes alkalmazása óvatosságot igényel

Az alábbi gyógyszerek óvatossággal adhatók együtt az enoxaparin-nátriummal:

- *Hemosztázisra ható egyéb gyógyszerek, például:*
  - Trombocitaaggregáció-gátló szerek, ideértve az acetilszalicilsavat trombocitaaggregáció-gátló adagban (kardioprotekció), klopidogrel, tiklopidin, és akut koronária szindróma javallatban alkalmazott glükoprotein IIb/IIIa antagonisták (a vérzés kockázata miatt),
  - Dextran 40,
  - szisztémásan alkalmazott glükokortikoidok.

- *Káliumszintet növelő gyógyszerek:*

A káliumszintet növelő gyógyszerek óvatosan alkalmazhatók enoxaparin-nátriummal párhuzamosan gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett (lásd 4.4 és 4.8 pontok).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Humán alkalmazás esetében nem bizonyított, hogy az enoxaparin átjut a placentán a terhesség második és a harmadik trimeszterében. Az első trimeszterre vonatkozóan nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok nem mutattak semmiféle fötotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot (lásd 5.3 pont). Állatkísérletek adatai szerint az enoxaparin csekély mértékben jut át a placentán.
Az enoxaparin-nátrium terhességben kizárólag akkor alkalmazható, ha azt az orvos elengedhetetlenül szükségesnek ítéli.

Az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő terhes nők gondos monitorozása szükséges a vérzés kialakulása vagy a fokozott antikoaguláció szempontjából, és figyelmeztetni kell a vérzések kialakulásának kockázatára. Általánosságban, a rendelkezésre álló adatok nem utalnak a vérzések, trombocitopénia vagy oszteoporózis kialakulásának fokozott kockázatára a mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők esetében a nem terhes nők csoportjához képest (lásd 4.4 pont).

Tervezett epidurális anesztézia esetén a beavatkozást megelőzően az enoxaparin-nátrium kezelés abbahagyása javasolt (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az enoxaparin változatlan formában kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Laktáló patkányokban az enoxaparin és metabolitjainak koncentrációja az anyatejben igen alacsony.
Az enoxaparin-nátrium *per os* felszívódása valószínűtlen. Az Inhixa szoptatás alatt alkalmazható.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az állatkísérletek nem mutattak semmilyen termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az enoxaparin-nátrium nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az enoxaparin-nátrium hatásait klinikai vizsgálataiba több mint 15 000 beteget vontak be, köztük 1776 beteget DVT profilaxisa céljából kezeltek ortopédiai vagy hasi műtétet követően tromboembóliás szövődmény kockázata miatt; 1169 beteget DVT profilaxisa céljából akut belgyógyászati betegség kapcsán nagymértékben korlátozott mobilitás miatt; 559 beteget tüdőembóliával kísért vagy nem kísért mélyvénás trombózis kezelése céljából; 1578 beteget instabil angina vagy Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése céljából; 10 176 beteget akut STEMI kezelése céljából.
Az enoxaparin-nátrium adagolási módja az indikációktól függően eltérő volt ezekben a klinikai vizsgálatokban. Az enoxaparin-nátrium dózisa a DVT megelőzésére műtétet követően vagy akut betegségben szenvedő, nagymértékben immobilizált páciensek esetében 4,000 NE (40 mg) volt naponta egyszer, sc. injekció formájában alkalmazva. Pulmonális embóliával (PE) vagy anélkül jelentkező DVT esetén a páciensek 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) dózisú, vagy napi egyszeri alkalommal 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) dózisú enoxaparin-nátrium-kezelésben részesültek sc. injekció formájában. A klinikai vizsgálatokban instabil angina és Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése esetén az alkalmazott dózis 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) volt sc. injekció formájában, továbbá akut STEMI- esetében az enoxaparin-nátrium adagja 3000 NE (30 mg) iv. bólust követően 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) volt sc. alkalmazva, 12 óránként.

A klinikai vizsgálatok során a vérzések, a trombocitopenia, és a trombocitózis volt a leggyakrabban jelentett reakció (lásd 4.4 pont és alább “A kiválasztott mellékhatások leírása” részt).

Az enoxaparin biztonságossági profilja aktív daganatos betegeknél a DVT és PE hosszú távú kezelésére, hasonló a DVT és PE kezelése indikációban megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Az enoxaparin-kezeléssel összefüggésben akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP) jelentkezéséről számoltak be (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Azokat a nemkívánatos hatásokat, amelyekről a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal utáni időszakban számoltak be, a *jel jelzi.
Ezek a következő gyakoriságok szerint fordultak elő: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100–<1/10); nem gyakori (≥ 1/1000–<1/100); ritka (≥1/10 000–<1/1000); nagyon ritka (<1/10 000), vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg). A szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek
- Gyakori: Vérzés, vérzés okozta anémia*, trombocitopénia, trombocitózis.
- Ritka: Eozinofilia*
- Ritka: Trombózissal járó immunoallergiás trombocitopénia néhány esetben a trombózis szövődményeként szervi infarktus vagy végtagi ischaemia jelentkezett (lásd 4.4 pont).

Immunrendszeri betegségek
- Gyakori: Allergiás reakció
- Ritka: Anafilaxiás/anafilaktoid reakciók, beleértve a sokkot is *

- *Idegrendszeri betegségek és tünetek*
- Gyakori: Fejfájás*

Érbetegségek és tünetek
- Ritka: Spinális hematóma* (vagy neuraxiális hematóma). Ezek az események változó mértékű neurológiai károsodást eredményeztek, beleértve a tartós vagy maradandó bénulást (lásd 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek
- Nagyon gyakori: Májenzimszint-emelkedés (főleg transzaminázok, a normál értékek felső határának >3-szorosa)
- Nem gyakori: Hepatocelluláris májkárosodás *,

- Ritka: Koleszt atikus májkárosodás *

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei
- Gyakori: Urtikária, pruritusz, eritéma
- Nem gyakori: Bullózus dermatitisz
- Ritka: Alopécia*
- Ritka: Cutan vasculitis*, bőrnekrózis* általában az injekció helyén fordul elő (ezeket a bőrjelenségeket általában purpura vagy infiltrálódó és fájdalmas eritemotózus plakkok megjelenése előzi meg).
  Csomók az injekció beadásának helyén * (gyulladásos csomók, melyek nem enoxaparin-tartalmú cisztikus képződmények). Ezek néhány nap alatt felszívódnak és nem teszik szükségessé a kezelés felfüggesztését.
- Nem ismert: Akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP)

A csont- és izomrendszer valamint a kötőszövet betegségei és tünetei
- Ritka: Oszteoporózis* hosszú távú (3 hónapnál tovább tartó) kezelést követően

Általános tünetek, és az alkalmazás helyén fellépő reakciók
- Gyakori: Az injekció beadásának helyén jelentkező hematóma, fájdalom és egyéb reakciók (például ödéma, vérzés, hiperszenzitivitás, gyulladás, csomó, fájdalom vagy reakció)
- Nem gyakori: Lokális irritáció; bőrnekrózis az injekció beadásának helyén

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei
- Ritka: Hyperkalaemia*(lásd 4.4 és 4.5 pontok)

A kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzések
Ezek közé tartoztak a súlyos vérzések, amelyeket a betegek mintegy 4,2%-ánál jelentettek (sebészeti beavatkozáson átesett betegek). Ezek közül némelyik halálos kimenetelű volt. A sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél a vérzéses szövődményeket akkor sorolták a súlyos kategóriába, (1) ha a vérzés jelentős klinikai következménnyel járt, vagy ha (2) $\geq$ 2 g/dl hemoglobinszint-csökkenés következett be, illetve 2 vagy több egység vérkészítmény transzfúziója vált szükségessé. A retroperitoneális és intrakraniális vérzéseket mindig a súlyos kategóriába sorolták.
A többi antikoaguláns szerhez hasonlóan, bizonyos kockázati tényezők egyidejű fennállása esetén vérzés jelentkezhet. Ezek közé sorolhatók: vérzésre hajlamosító organikus léziók, invazív beavatkozások vagy egyéb hemosztázisra ható gyógyszerek egyidejű alkalmazása (lásd a 4.4 és 4.5 pont alatt).

MedDRA szervrend-szerek szerinti osztályozás	**Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél**	**Profilaxis belgyógyászati betegeknél**	**Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül**	**A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél**	**Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése**	**Akut STEMI kezelése**
Vérképző-szervi és nyirokrend-	*Nagyon gyakori:* Vérzés [α]	*Gyakori:* Vérzés [α]	*Nagyon gyakori:* Vérzés [α]	*Gyakori* [b]*:* **Vérzés**	*Gyakori:* Vérzés [α]	*Gyakori:* Vérzés [α]

szeri betegségek	*Ritka:* Retro-peritoneális vérzés		*Nem gyakori:* Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés		*Ritka:* Retro-peritoneális vérzés	*Nem gyakori:* Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés

[α] például hematóma, nem a beadás helyén jelentkező véraláfutás, sebhematóma, hematúria, orrvérzés és emésztőrendszeri vérzés.
[b]: a gyakoriság egy 3526 beteget magában foglaló regiszterrel végzett retrospektív vizsgálaton alapul (lásd 5.1 pont)

Trombocitopénia és trombocitózis (Lásd 4.4 pont: A trombocitaszám monitorozása)

MedDRA szerv-rendszerek szerinti osztályozás	**Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél**	**Profilaxis belgyógyászati betegeknél**	**Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül**	**A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél**	**Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése**	**Akut STEMI kezelése**
Vérképző-szervi és nyirokrendszeri betegségek	*Nagyon gyakori:* Trombocitózis [ß]	*Nem gyakori:* Trombocito-pénia	*Nagyon gyakori:* Trombocitózis [ß]	*Nem ismert:* Trombocitopénia	*Nem gyakori:* Trombocito-pénia	*Gyakori:* Trombocitózis[ß] Trombocito-pénia
	Gyakori: Trombocitopénia		*Gyakori:* Trombocitopénia			*Nagyon ritka:* Immun-allergiás trombocitopénia

[ß] emelkedett vérlemezkeszám: > 400 G/l

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Jelek és tünetek

Az enoxaparin-nátrium esetleges túladagolása intravénás, extrakorporális vagy szubkután alkalmazást követően vérzéses szövődményekhez vezethet. *Per os* alkalmazva még nagy adag esetén sem valószínű, hogy az enoxaparin-nátrium felszívódik.

Kezelés

Az antikoaguláns hatás nagymértékben közömbösíthető intravénásan alkalmazott, lassú protamin injekcióval. A protamin adagja a beadott enoxaparin-nátrium mennyiségétől függ, 1 mg protamin 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatását közömbösíti, amennyiben az enoxaparin alkalmazása 8 órán belül történt. Amennyiben több, mint 8 óra telt el az enoxaparin alkalmazása óta, vagy ha úgy határoznak, hogy egy második adag protamin adása szükséges, akkor infúzió formájában 0,5 mg protamin adható minden 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium közömbösítésére. 12 órával az enoxaparin-nátrium injekciót követően nem szükséges a protamint alkalmazni. Azonban még nagy dózisú protaminnal sem közömbösíthető teljesen az enoxaparin anti-Xa aktivitása (legfeljebb 60%-ban) (lásd a protamin sók alkalmazására vonatkozó utasításokat).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antitrombotikus gyógyszerek, heparin csoport. ATC kód: B01A B05

Az Inhixa hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (http://www.ema.europa.eu) érhető el.

Farmakodinámiás hatások

Az enoxaparin alacsony, hozzávetőlegesen 4500 dalton molekulatömegű heparin, amelyben szétválik a standard heparin antitrombotikus és antikoaguláns hatása. A hatóanyag egy nátriumsó.

In vitro tisztított rendszerben az enoxaparin-nátriumnak erős anti-Xa aktivitása (körülbelül 100 NE/mg) és gyenge anti-Iia- vagy antitrombin-aktivitása (körülbelül 28 NE/mg) van; ezek aránya 3,6. Ezek az antikoaguláns hatások antitrombin- III (ATIII) által mediáltak és emberben antitrombotikus aktivitást eredményeznek.

Az anti-Xa/Iia aktivitáson túl az enoxaparin-nátrium további antitrombotikus és gyulladásgátló tulajdonságait azonosították egészséges vizsgálati alanyokban és betegekben, valamint nem klinikai modellekben. Ezek közé a tulajdonságok közé sorolható egyéb véralvadási faktorok, mint pl. a VIIa faktor ATIII függő gátlása, az endogén Szöveti Faktor Útvonal Inhibitor (TFPI) felszabadulásának serkentése, valamint a von Willebrand faktor (vWF) vaszkuláris endotélből a vérkeringésbe történő felszabadulásának csökkentése. Ezek a faktorok ismerten hozzájárulnak az enoxaparin-nátrium teljes antitrombotikus hatásához.
Megelőző terápiaként alkalmazva az enoxaparin-nátrium nem módosítja szignifikáns mértékben az aPTI-t. Kuratív terápiaként alkalmazva a maximális hatás elérésekor aPTI a kontroll idő 1,5-2,2-szeresére növekedhet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Vénás tromboembóliás esemény (VTE) megelőzése műtét kapcsán
- A VTE kiterjesztett profilaxisa ortopédiai műtétet követően:

VTE kiterjesztett profilaxisában végzett kettős vak vizsgálatban, amelyben 179, VTE-vel előzőleg nem kezelt, csípőprotézis-műtéten átesett beteg vett részt, és a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=90), vagy placebót (n=89) kaptak. A mélyvénás trombózis (DVT) incidenciája a kiterjesztett profilaxis során szignifikánsan alacsonyabb volt az enoxaparin-nátrium esetében a placebohoz képest. Nem számoltak be tüdőembólia előfordulásáról, és nem jelentkezett jelentős vérzés.
A hatásosságra vonatkozó adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	**Placebo naponta egyszer, sc. n (%)**
Kiterjesztett profilaxisban részesült összes beteg	90 (100)	89 (100)
Összes VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Összes DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximális DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p-érték vs placebo=0,008 #p-érték vs placebo=0,537		

Egy másik kettős vak vizsgálatban, amelyet 262, VTE-vel nem érintett, csípőprotézis műtéten átesett beteg részvételével végeztek, és ahol a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=131), vagy placebót (n=131) kaptak. A VTE incidenciája az első vizsgálathoz hasonlóan szignifikánsan alacsonyabb volt a kiterjesztett profilaxis során az enoxaparin-nátrium csoportban, mint a placebocsoportban mind az összesített VTE (enoxaparin-nátrium: 21 [16%], illetve placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), mind a proximális DVT (enoxaparin-nátrium: 8 [6,1%], illetve placebo: 28 [21,4%]; p=<0,001) tekintetében. A jelentős vérzések tekintetében nem mutatkozott eltérés az enoxaparin-nátriumot és a placebót kapó csoport között.

- *A mélyvénás trombózis (DVT) kiterjesztett profilaxisa onkológiai műtét kapcsán*

Egy kettős vak, multicentrikus vizsgálatban az enoxaparin-nátrium négy hétig, illetve egy hétig alkalmazott profilaktikus adagjának hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze 332 olyan betegnél, akiknél hasi vagy medenceűri daganat eltávolítására elektív műtétet hajtottak végre. A betegek 6–10 napig naponta kaptak enoxaparin-nátriumot (4000 NE (40 mg)sc.), majd véletlen besorolás alapján újabb 21 napig kaptak enoxaparin-nátriumot, vagy placebót. Kétoldali venográfiát végeztek a 25. és a 31. nap között, illetve korábban, ha a vénás tromboembólia tüneteit észlelték. A betegeket három hónapig követték. A hasi vagy medencei daganat műtétjét követően az négyhetes enoxaparin-nátrium profilaxis szignifikánsan csökkentette a venográfiával kimutatott trombózis incidenciáját az egyhetes enoxaparin-nátrium profilaxishoz képest. A kettős vak fázis végén a vénás tromboembólia előfordulási aránya 12,0% (n=20) volt a placebocsoportban, illetve 4,8% (n=8) az enoxaparin-nátriumot csoportban; p=0,02. Ez a különbség három hónap elteltével is fennállt (13,8% szemben az 5,5%-kal [n=23 versus 9], p=0,01). A vérzés vagy egyéb szövődmények tekintetében nem jelentkeztek különbségek sem a kettős vak, sem a követéses fázisban.

Vénás tromboembólia megelőzése akut belgyógyászati betegség miatt várhatóan csökkent mobilitású betegeknél

Egy kettős vak, multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban naponta egyszer, sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) és 4000 NE (40 mg) adagját hasonlították össze a placebóval DVT megelőzésében akut betegség miatt korlátozott mobilitású belgyógyászati betegeknél (definíció: a megtett távolság <10 méter ≤3 nap alatt). A vizsgálatban szívelégtelenségben (NYHA III. vagy IV. stádium); akut légzési elégtelenségben, szövődményekkel járó krónikus légzési elégtelenségben, valamint akut fertőzésben vagy akut reumás betegségben szenvedő betegeket vonták be, ha a VTE-nek legalább egy kockázati tényezője is fennállt (≥75 éves életkor, daganat, korábbi VTE, obezitás, visszértágulat, hormonkezelés, valamint krónikus szív- vagy légzési elégtelenség).
Összesen 1102 beteget vontak be a vizsgálatba, és 1073 beteg részesült 6–14 napig tartó kezelésben (az átlagos időtartam 7 nap volt). Az enoxaparin-nátrium naponta egyszer 4000 NE (40 mg) sc. adagja szignifikánsan csökkentette a VTE incidenciáját a placebóhoz képest.
A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	**Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)**	**Placebo n (%)**
Az összes, akut betegséggel kezelt belgyógyászati beteg	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Összes VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Összes DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximális DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = vénás tromboembóliás események, beleértve a DVT-t, PE-t, valamint a tromboembóliás eredetűnek ítélt halálozást is * p-érték vs placebo =0,0002			

A beválasztást követően körülbelül 3 hónappal a VTE incidenciája szignifikánsan alacsonyabb maradt a 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban.
Az összes vérzés előfordulása 8,6%, a jelentős vérzéseké 1,1% volt a placebocsoportban, 11,7% és 0,3% a az enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagjával, valamint 12,6% és 1,7% az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) adagjával.

PE-vel kísért vagy a nélküli DVT kezelése

Egy multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban 900, tüdőembóliával (PE) kísért vagy a nélküli, akut alsó végtagi mélyvénás trombózissal érintett beteget randomizáltak kórházi kezelésre a következők szerint: (i) naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) sc. enoxaparin-nátrium, (ii) 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. enoxaparin-nátrium vagy (iii) iv. bolus heparin (5000 NE), amelyet folyamatos infúzió követett (a cél az 55–85 másodperces aPTI elérése volt). Összesen 900 beteget randomizáltak, és valamennyi beteg kapott kezelést. Minden beteg warfarin-nátriumot is kapott (a dózist a protrombin idő alapján módosították, hogy az INR értéke 2,0–3,0 közötti legyen), amelyet az enoxaparin-nátrium vagy a hagyományos heparinterápia megkezdése után 72 órán belül kezdtek meg és 90 napig folytattak. Enoxaparin-nátriumot vagy hagyományos heparinterápiát alkalmaztak legalább 5 napig, illetve mindaddig, amíg a megcélzott warfarin-nátrium INR értéket el nem érték. Mindkét enoxaparin-nátrium kezelési protokoll egyenértékű volt a hagyományos heparinterápiával a kiújuló vénás tromboembolizáció (DVT és/vagy PE) kockázatának csökkentése tekintetében.
A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) naponta egyszer, sc. n (%)	**Enoxaparin-nátrium 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) naponta kétszer, sc. n (%)**	**Heparin aPTI-hez igazított iv. terápia n (%)**
Az összes PE-vel kísért vagy a nélküli DVT-vel kezelt beteg	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Összes VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Csak DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)

• Proximális DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = vénás tromboembóliás esemény (mély vénás trombózis és/vagy tüdőembólia) Az összes VTE kezelési különbsége: CI (95%): - napi egyszeri enoxaparin-nátrium vs heparin (-3,0–3,5) - 12 óránként alkalmazott enoxaparin-nátrium vs heparin (-4,2–1,7).			

Jelentős vérzés 1,7%-ban jelentkezett a napi egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) enoxaparin-nátriumot, 1,3%-ban a napi kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) enoxaparin-nátriumot, valamint 2,1%-ban a heparint alkalmazó csoportban.

A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és a kiújulás megelőzése aktív daganatos betegeknél

A korlátozott számú beteggel végzett klinikai vizsgálatokban a 3–6 hónapig, naponta egyszer vagy kétszer adott enoxaparinnal kezelt betegek esetében, a jelentések alapján a kiújuló VTE aránya hasonlónak mutatkozott a warfarinéhoz.

A való életben észlelt hatékonyságot a VTE-ben és egyéb trombotikus állapotokban szenvedő betegeket magában foglaló nemzetközi RIETE regiszterből származó 4451, tüneteket mutató VTE-ben és aktív daganatos megbetegedésben szenvedő betegből álló kohorszban értékelték. 3526 beteg kapott sc. enoxaparint 6 hónapon át, 925 beteg pedig tinzaparin vagy dalteparin sc. készítményt. A 3526 enoxaparin-kezelésben részesülő beteg közül 891 beteg kezdeti kezelésként és 6 hónapos hosszú távú kezelésként naponta 1,5 mg/ttkg enoxaparint kapott (kizárólag naponta egyszeri kezelés), 1854 betegnél alkalmaztak kezdeti kezelésként és legfeljebb 6 hónapig hosszú távú kezelésként naponta kétszer 1,0 mg/ttkg enoxaparint (kizárólag naponta kétszeri kezelés), és 687 beteg kapott kezdeti kezelésként naponta kétszer 1,0 mg/ttkg enoxaparint, majd legfeljebb 6 hónapig hosszú távú kezelésként naponta egyszer 1,5 mg/ttkg enoxaparint (naponta kétszeri - naponta egyszeri kezelés kombinálva). A kezelés átlagos időtartama a kezelés megváltoztatásáig 17 nap, a medián időtartama pedig 8 nap volt. A két kezelési csoport között nem volt szignifikáns különbség a VTE kiújulási aránya tekintetében (lásd a táblázatot); az enoxaparin megfelelt az előre meghatározott 1,5-ös non-inferioritási kritériumnak (a releváns kovariánsokkal korrigált HR 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). A két kezelési csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a súlyos (halálos vagy nem halálos) vérzés és a teljes halálozás relatív kockázata tekintetében (lásd a táblázatot).

Táblázat. Hatásossági és biztonságossági eredmények a RIETECAT vizsgálatban

Eredmény	**Enoxaparin n=3526**	**Más LMWH n=925**	**Korrigált relatív hazárd enoxaparin/más LMWH [95%-os konfidenciaintervallum]**
VTE kiújulása	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Súlyos vérzés	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Nem súlyos vérzés	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Teljes halál	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Az alábbiakban áttekintést adunk a 6 hónapos kezelést befejezők eredményeiről a RIETECAT vizsgálatban alkalmazott kezelési rezsimek szerinti bontásban:

Táblázat. 6 hónapos eredmények a 6 hónapos kezelést befejező betegeknél, a különböző rezsimek szerinti bontásban

Eredmény N (%) (95% CI)	**Enoxapa-rin mindegy**	**Enoxaparin mindegyik rezsim**					**Az Európai Unióban engedélye-**
		Enoxapa-rin	**Enoxapa-rin**	**Enoxap a-rin**	**Enoxapa-rin**	**Enoxapa-rin**	

	ik rezsim	**naponta egyszer**	**naponta kétszer**	**naponta kétszeri adagolás-ról váltás naponta egyszeri adagolás-ra**	**naponta egyszeri adagolás-ról váltás naponta kétszeri adagolás-ra**	**egynél több váltás**	**zett LMWH-k**
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE kiújulása	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%)
Súlyos vérzés (halálos vagy nem halálos)	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%)
Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzések	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%)
Teljes halálozás	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%)
Halálos PE vagy halálos vérzés miatti halálozás	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%)
Minden adat 95%-os CI értékkel							

Instabil angina és nem ST-elevációval járó miokardiális infarktus kezelése

Egy nagy volumenű, multicentrikus vizsgálatba 3171 beteget választottak be, instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus akut fázisában. A betegeket úgy randomizálták, hogy napi egyszer 100-325 mg acetilszalicilsav alkalmazása mellett 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. enoxaparin-nátriumot, vagy nem frakcionált iv. heparint kaptak az aPTI-hez igazítva. A betegeket minimum 2 napig, maximum 8 napig kellett kórházi kezelésben részesíteni, amíg vagy az állapotuk klinikailag stabilizálódott, vagy revaszkularizációs beavatkozás történt, vagy elbocsátották őket. A betegeket 30 napig követték. A heparinhoz képest az enoxaparin-nátrium szignifikánsan csökkentette az angina pectoris, a miokardiális infarktus és a halál kombinált incidenciáját, amely a 14. napra 19,8%-ról 16,6%-ra csökkent (a relatív kockázat csökkenése 16,2%). A kombinált incidencia csökkenése 30 nap után is fennmaradt (23,3%-ról 19,8%-ra; a relatív kockázat 15%-os csökkenése).
Nem volt szignifikáns különbség a jelentős vérzések tekintetében, noha gyakrabban alakult ki vérzés a sc. injekció beadási helyén.

ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus kezelése (STEMI)

Egy nagy volumenű multicentrikus vizsgálatban 20 479 fibrinolitikus terápiára alkalmas STEMI beteget randomizáltak vagy enoxaparin-nátrium kezelésre egyszeri 3000 NE (30 mg) iv. bólusban és azzal egyidőben további 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. injekció formájában, amelyet 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. adagok követtek 12 óránként; vagy intravénásan alkalmazott, az aktivált tromboplasztinidőhöz (aPTI) igazított nem-frakcionált heparin kezelésre 48 órán át. Valamennyi beteg

legalább 30 napon keresztül acetilszalicilsav-kezelésben is részesült. Az enoxaparin-nátrium adagolási stratégiáját a súlyos vesekárosodásban szenvedő és a 75 éves vagy idősebb betegek esetén módosították. Az sc. enoxaparin-nátrium injekciókat a kórházi elbocsátás idejéig, vagy maximum 8 napig (amelyik előbb bekövetkezett) alkalmazták.
4716 perkután koronária intervencióval kezelt beteg kapott vak elrendezés szerinti adjuváns, antitrombotikus vizsgálati gyógyszert. Ebből következően az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő beteg esetén a PCI enoxaparin-nátrium kezelés mellett zajlott (átállás nélkül) a korábbi klinikai vizsgálatokban meghatározott adagolás szerint, pl. nem adtak újabb adagot abban az esetben, ha az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán belül adták be, illetve 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg) enoxaparin-nátrium iv. bólust alkalmaztak, amennyiben az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be.
Az enoxaparin-nátrium a nem-frakcionált heparinhoz képest 17%-os relatív rizikócsökkenéssel, szignifikánsan csökkentette ($p<0,001$) az elsődleges végpont, a bármely okból bekövetkezett halál vagy az ismételt miokardiális infarktus (összesített végpont) incidenciáját a randomizálást követő első 30 napon belül (9,9% az enoxaparin-nátrium csoportban; 12,0% a nem-frakcionált heparin csoportban).
Az enoxaparin-nátrium kezelés előnyei, melyek számos hatásossági végpontban megnyilvánultak, a 48. órában jelentkeztek, amikor az ismételt miokardiális infarktus relatív kockázatának 35%-os csökkenését észlelték a nem-frakcionált heparint alkalmazó csoporthoz képest ($p<0,001$).
Az enoxaparin-nátrium kedvező hatása az elsődleges végpont tekintetében egységesen megmutatkozott valamennyi kulcsfontosságú alcsoportban, így az életkor, a nem, az infarktus lokalizációja, az anamnézisben szereplő cukorbetegség, az anamnézisben szereplő miokardiális infarktus, az alkalmazott fibrinolitikum típusa és a vizsgálati gyógyszer alkalmazásáig eltelt idő vonatkozásában.
Az enoxaparin-nátrium kezelés hatása szignifikánsan kedvezőbb volt a nem-frakcionált heparinhoz viszonyítva a randomizációt követő 30 napon belül a PCI-vel kezelt (23%-os relatív rizikócsökkenés) vagy a csak gyógyszeres kezelésben részesült betegek esetén (15%-os relatív rizikócsökkenés, $p=0,27$ az interakcióra).
Az összetett végpont (halál, újabb miokardiális infarktus vagy koponyaűri vérzés a 30. napig) aránya (a nettó klinikai előny mérőszáma) szignifikánsan ritkábban következett be ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (10,1%) a heparincsoporttal összehasonlítva (12,2%), ami a relatív kockázat 17%-os csökkenését jelenti az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülők javára.
A jelentős vérzés incidenciája a 30 napon szignifikánsan magasabb volt ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (2,1%), mint a heparincsoportban (1,4%). A gyomor-bélrendszeri vérzés incidenciája magasabb volt az enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban (0,5%), mint a heparincsoportban (0,1%), míg a koponyaűri vérzés incidenciája hasonló volt mindkét csoportban (enoxaparin-nátriummal 0,8%, heparinnal 0,7%).
Az enoxaparin-nátrium kezelés első 30 napja során megfigyelt elsődleges végpontra gyakorolt kedvező hatása fennmaradt a 12 hónapos követési periódus alatt.

Májkárosodás

Irodalmi adatok alapján a májcirrózisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B-C stádium) az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) dózisban alkalmazva biztonságosnak és hatásosnak tűnik a véna portae-trombózis megelőzésében, azonban figyelembe kell venni, hogy a közölt vizsgálatoknak korlátai lehetnek. Májkárosodásban szenvedő betegek esetében óvatosan kell eljárni a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt (lásd 4.4 pont). Májcirrózisban szenvedő betegek esetében (Child-Pugh A, B vagy C stádium) nem végeztek formális dóziskereső klinikai vizsgálatokat.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános jellemzők

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikai paramétereit elsősorban a plazma anti-Xa, valamint az anti-IIa aktivitásának időbeli változása alapján tanulmányozták a javasolt dózistartományokban, egyszeri és ismételt sc. alkalmazást, illetve az egyszeri iv. beadást követően. Az anti-Xa és az anti-IIa

farmakokinetikai aktivitások mennyiségi meghatározására validált amidolítikus módszerekkel került sor.

Felszívódás

Az enoxaparin-nátrium abszolút biohasznosulása sc. injekció után az anti-Xa aktivitás szerint közel 100%.

Különféle adagokat, gyógyszerformákat és adagolási rendeket lehet alkalmazni:
Az átlagos maximális plazma anti-Xa aktivitás a sc. injekció után 3–5 órával figyelhető meg és 2000 NE, 4000 NE, 100 NE/ttkg és 150 NE/ttkg (20 mg, 40 mg, 1 mg/ttkg és 1,5 mg/ttkg) adagban történő egyszeri sc. adagolás után az anti Xa aktivitás körülbelül eléri a 0,2, 0,4, 1,0 illetve 1,3 anti-Xa NE/ml-t.

3000 NE (30 mg) iv. bolus, majd közvetlenül utána 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. adagolás hatására a kiindulási maximális anti-Xa szint 1,16 NE/ml-nek adódott (n=16), az átlagos expozíció pedig a dinamikus egyensúlyi szint 88%-ának felelt meg. A dinamikus egyensúlyi állapot a kezelés második napján áll be.

Ismételt sc. alkalmazással, napi egyszeri 4000 NE (40 mg) és napi egyszeri 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) protokollok mellett egészséges önkénteseknél a dinamikus egyensúlyi állapot a 2. napon állt be, az átlagos expozíciós arány hozzávetőlegesen 15%-kal magasabb volt, mint egy egyszeri adagolást követően. A napi kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. protokollal a dinamikus egyensúlyi állapot a 3–4. napon áll be; az átlag expozíció körülbelül 65%-kal magasabb, mint egyszeri adagolást követően, az anti-Xa aktivitási szint középértékének maximuma és mélypontja körülbelül 1,2 illetve 0,52 NE/ml.

Az injekció térfogata és dóziskoncentrációja a 100–200 mg/ml tartományban nem befolyásolja a farmakokinetikai paramétereket egészséges önkénteseknél.
Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája a javasolt dózistartományokban lineárisnak mutatkozik.
Az egyéni betegeken belüli és betegek közti variabilitás kismértékű. Ismételt sc. alkalmazást követően nem jelentkezik akkumuláció.

A plazma anti-Iia aktivitása sc. alkalmazást követően hozzávetőlegesen tízszer alacsonyabb, mint az anti-Xa aktivitás. Az anti-Iia aktivitási szint átlagának maximuma hozzávetőlegesen 3–4 órával az sc. injekciót követően figyeltek meg, ami naponta kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) és naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) ismételt alkalmazása után 0,13 NE/ml illetve 0,19 NE/ml értékeket ér el.

Eloszlás

Az enoxaparin-nátrium anti-Xa aktivitás tényleges megoszlási térfogata körülbelül 4,3 liter, és megközelíti a vértérfogatot.

Biotranszformáció

Az enoxaparin-nátrium elsősorban a májban metabolizálódik deszulfatációval és/vagy depolimerizációval, kisebb molekulasúlyú részekre, és ezzel együtt a biológiai hatékonyság nagyban csökken.

Elimináció

Az enoxaparin-nátrium lassan kiürülő anyag, 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) 6 órás iv. infúziót követően az átlagos anti-Xa plazmaclearance 0,74 l/h.
Az elimináció monofázisosnak tűnik, a felezési idő körülbelül az egyszeri sc. dózis utáni 5 órától az ismételt adagolást követő 7 óráig terjed.
Az aktív fragmentumok veseclearance-e a beadott adag hozzávetőlegesen 10%-ának felel meg, az aktív és nem aktív fragmentumok vesén keresztüli teljes kiürülése pedig a dózis 40%-át teszi ki.

Különleges betegcsoportok

Idősek
Egy populációs szintű farmakokinetikai elemzés eredményei alapján az enoxaparin-nátrium kinetikai profilja időseknél normál vesefunkció esetén nem tér el a fiatalabbakétól Mivel azonban a vesefunkció az életkor előrehaladtával beszűkül, idős betegeknél csökkenhet az enoxaparin-nátrium eliminációja (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás
Egy vizsgálatban, amelyben előrehaladott cirrózisban szenvedő betegeket kezeltek napi egyszeri 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal, a maximális anti-Xa aktivitás csökkenése a májkárosodás súlyosságának mértékével függött össze (Child–Pugh stádiumok szerint), amit elsősorban annak tulajdonítottak, hogy a májkárosodásban szenvedő betegeknél az ATIII-szint a csökkent ATIII szintézis következtében alacsonyabb.

Vesekárosodás
Az anti-Xa plazmaclearance és a kreatinin-clearance között lineáris kapcsolat figyelhető meg dinamikus egyensúlyi állapotban, ami arra utal, hogy vesekárosodás esetén a betegekben csökken az enoxaparin-nátrium clearance-e. Közepes (kreatinin-clearance 30–50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50–80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetében napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adagolása mellett kis mértékben növekszik az anti-XA expozíció, amelyet az AUC értéke jellemez dinamikus egyensúlyi állapotban. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/perc) napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adagolása mellett az AUC-érték szignifikánsan, átlagosan 65%-kal emelkedik dinamikus egyensúlyi állapotban (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hemodialízis
Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája hasonlónak tűnt a kontrollcsoportban tapasztalthoz egyszeri 25 NE, 50 NE, vagy 100 NE/ttkg (0,25, 0,50 vagy 1,0 mg/ttkg) iv. dózis alkalmazását követően, ugyanakkor a kontrollcsoporthoz képest kétszer magasabb AUC-értéket mértek.

Testtömeg
Napi egyszeri 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) ismételt sc. adását követően az anti-Xa aktivitás átlagos AUC értéke alig volt magasabb dinamikus egyensúlyi állapotban elhízott egészséges önkénteseknél (BMI 30-48 ttkg/m^2), mint a nem obez kontrollok körében, míg a maximális plazma anti-Xa aktivitás nem emelkedett. Az obez, sc. adagolásban részesülő betegeknél a testtömeghez viszonyított clearance alacsonyabb volt.

Amikor az adagolást nem a testtömeghez igazították, egyszeri 4000 NE (40 mg) sc. dózist követően az anti-Xa expozíció 52%-kal volt magasabb a kis testtömegű (<45 ttkg-os) nők és 27%-kal volt magasabb kis testtömegű (<57 ttkg-os) férfiak esetében, mint a normál testtömegű alanyoknál (lásd 4.4 pont).

Farmakokinetikai interakciók:

Nem észleltek farmakokinetikai interakciót az enoxaparin és az azzal párhozamosan alkalmazott trombolitikumok között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatásán kívül nem tapasztaltak nemkívánatos reakciókat patkányokon és kutyákon sc. adott 15 mg/ttkg/nap adaggal 13 héten át, illetve patkányokon és majmokon sc. és iv. adott 10 mg/ttkg/nap adaggal 26 héten át.
Az enoxaparin nem bizonyult mutagénnek *in vitro* vizsgálatokban, beleértve az Ames-tesztet, egér limfóma-mutációs tesztet, humán limfocita-aberráció vizsgálatot, és in vitro patkány csontvelőkromoszóma-aberrációs tesztet.

Vemhes patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatokban a sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 30 mg/ttkg/nap adagig nem mutatott semmilyen teratogén vagy fötotoxikus hatást. Az enoxaparin nem befolyásolta a fertilitást és a reproduktív képességet a hím és nőstény patkányokon, szubkután alkalmazott 20 mg/ttkg/nap adagokig.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Sc. injekció

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén)

Az enoxaparin-nátrium biztonságosan alkalmazható 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal (lásd 4.2 pont).

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Előretöltött fecskendő
3 év

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal hígított gyógyszer
8 óra

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,4 ml oldat:
- rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és sárga polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben. A fecskendő még tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve vagy kézi tűvédővel; vagy
- rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és fehér polikarbonát dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben. A fecskendő még UltraSafe Passive tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve.

Csomag:
2, 5, 6, 10, 20, 30 vagy 50 db előretöltött fecskendő dobozban
2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 vagy 90 db előretöltött fecskendő dobozban tűvédő eszközzel
2, 6, 10, 20 vagy 50 előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
2 vagy 6 db előretöltött fecskendő dobozban UltraSafe Passive tűvédő eszközzel

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

HASZNÁLATI UTASÍTÁS AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐKHÖZ

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót tűvédő nélküli előretöltött fecskendővel?

Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

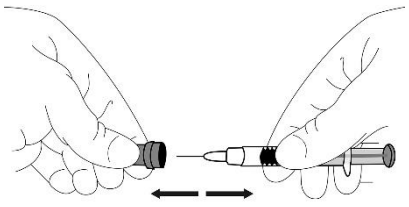
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.



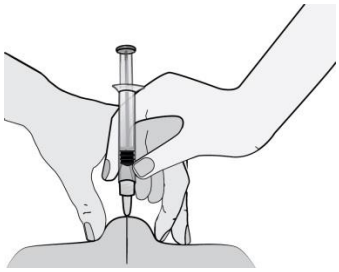
Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével

pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

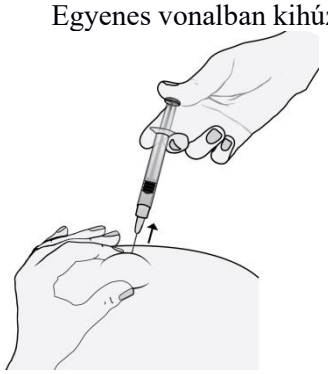
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt.



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót tűvédővel ellátott előretöltött fecskendővel?
Az Ön által használt előretöltött fecskendő rendelkezik egy tűvédő eszközzel, amely megvédi Önt a tűszúrásos sérülésektől. Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot,

váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

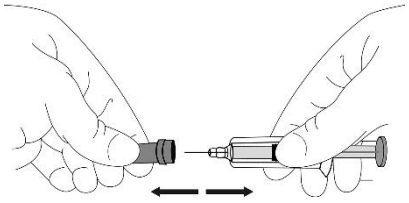
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

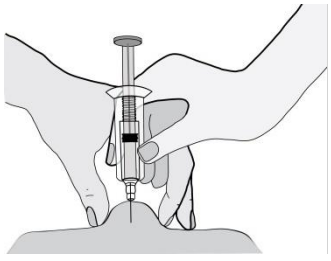


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

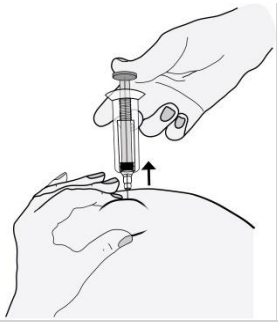
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt. Tartsa benyomva a dugattyút!



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) Tolja be erősen a fecskendő dugattyúját. A műanyag henger alakú biztonsági eszköz automatikusan aktiválódik és teljesen eltakarja a tűt.

11) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót UltraSafe Passive tűvédő eszközzel ellátott előretöltött fecskendővel?

Az Ön által használt előretöltött fecskendő rendelkezik egy UltraSafe Passive tűvédő eszközzel, amely megvédi Önt a tűszúrásos sérülésektől. Ha Ön képes rá, hogy magának adja be az injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

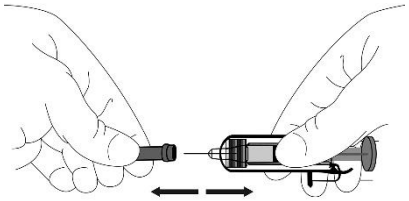
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

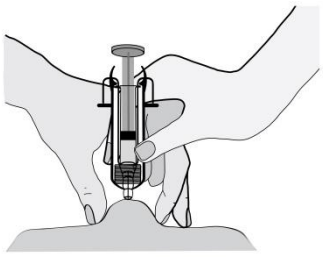


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

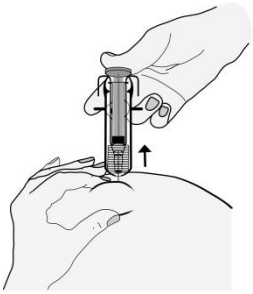
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt. Tartsa benyomva a dugattyút!



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) Engedje el a dugattyút, és hagyja, hogy a fecskendő addig mozduljon el fölfelé, amíg a tű teljes hossza a tűvédő eszközbe kerül, és az a helyére kattan.

11) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót kézi működtetésű tűvédővel ellátott előretöltött fecskendővel?

Az Ön által használt előretöltött fecskendő rendelkezik egy kézi működtetésű tűvédő eszközzel, amely megvédi Önt a tűszúrásos sérülésektől. Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót

- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

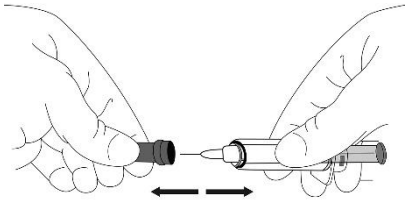
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

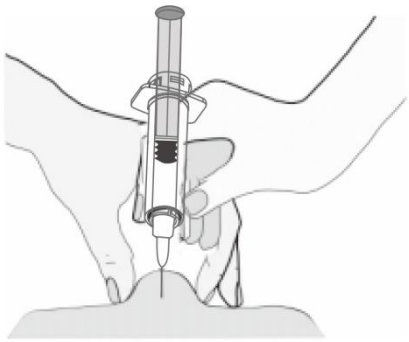


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

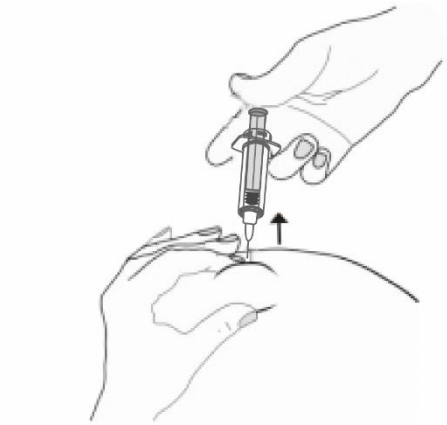
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



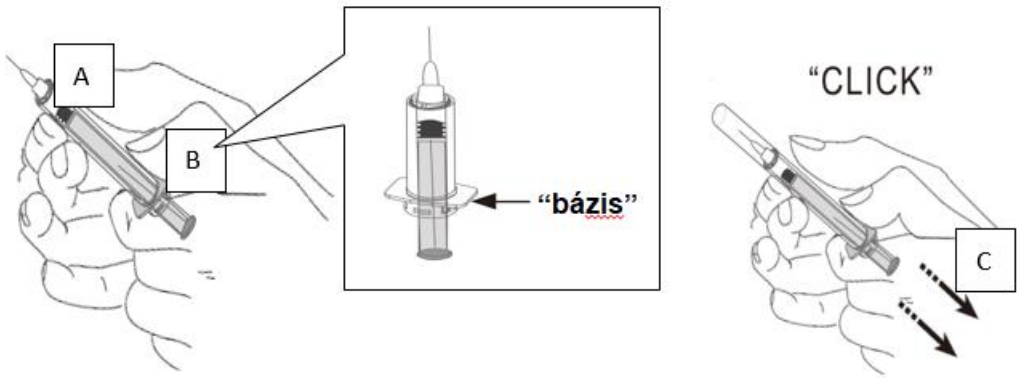
8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt. Tartsa benyomva a dugattyút!



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) Az injekció beadása után egyik kezével szorosan fogja meg a fecskendőtestet (A). A másik kezével fogja meg a fecskendő alapját, a „szárnyait" (B), és húzza meg az alapot, amíg kattanó hangot nem hall (C). Most a használt tű teljesen védett.



11) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)1077 XV Amszterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 15/09/2016
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 26/08/2021

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 6000 NE (60 mg)/0,6 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 000 NE/ml (100 mg/ml) oldatos injekció

Minden egyes előretöltött fecskendő 6000 NE anti-Xa aktivitású (amely megfelel 60 mg-nak) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 0,6 ml vizes oldatban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Az enoxaparin-nátrium biológiai eredetű anyag, sertés bélnyálkahártyából származó heparin-benzil-észter lúgos depolimerizációjával állítják elő.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben (injekció).

Tiszta, színtelen-halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Inhixa felnőttek számára javallt:
- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén, különös tekintettel az ortopédiai és általános sebészetre, beleértve a daganatok műtéti eltávolítását is.
- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére akut betegségben (mint pl. akut szívelégtelenség, légzési elégtelenség, súlyos fertőzések vagy rheumás megbetegedések) szenvedő belgyógyászati betegeknél, valamint a mobilitás korlátozása esetén, ami a vénás tromboembóliás szövődmény fokozott kockázatával jár.
- Mélyvénás trombózis (DVT) valamint tüdőembólia (PE) kezelésére, kivéve a valószínűleg trombolitikus kezelést vagy sebészeti beavatkozást igénylő tüdőembóliát.
- A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és a kiújulás megelőzése aktív daganatos betegeknél.
- Hemodialízis során a trombusképződés megelőzése az extrakorporális keringésben.
- Akut koronária szindróma:
    - Instabil angina és ST-elevációval nem járó akut miokardiális infarktus kezelése (NSTEMI), orális acetilszalicilsavval kombinálva.
    - ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus (STEMI) kezelésére, beleértve a gyógyszeres kezelésre szoruló vagy későbbi perkután koronária intervenciót (PCI) igénylő betegeket is.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén
A tromboembóliás szövődmény kialakulásának kockázata egyénileg felbecsülhető validált, kockázatbesorolási modell alapján.

- A tromboembólia szempontjából közepes rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 2000 NE (20 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában. A sebészeti beavatkozás előtt (2 órával a műtétet megelőzően) beadott 2000 NE (20 mg) enoxaparin-nátrium hatásosnak és biztonságosnak bizonyult közepes kockázatú műtéti beavatkozás esetén.
  A közepes kockázatú betegeknél az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama minimum 7-10 nap, függetlenült a klinikai állapot (pl. mobilitás) alakulásától. A profilaktikus kezelést mindaddig folytatni kell, amíg a beteg mobilitása jelentősen korlátozott.
- A tromboembólia szempontjából nagy rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában, amit lehetőleg a műtét előtt 12 órával kell elkezdeni. Amennyiben a műtét előtti 12 óránál korábban van szükség az enoxaparin-nátrium profilaktikus alkalmazására (pl. ortopéd sebészeti beavatkozásra váró magas rizikójú beteg esetében), az utolsó injekciót a műtét előtt legalább 12 órával kell beadni, és a kezelést a műtétet után 12 órával kell folytatni.
    - Nagyobb ortopéd sebészeti beavatkozáson áteső betegeknél kiterjesztett, legalább 5 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.
    - Hasi vagy kismedencei daganat műtéti eltávolításán áteső, vénás tromboembólia (VTE) szempontjából nagy rizikójú betegeknek meghosszabbított, legalább 4 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése belgyógyászati betegeknél
Az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután injekció formájában.
Az enoxaparin-nátrium kezelést legalább 6-14 napig kell folytatni a klinikai állapot javulásától (pl. mobilitás) függetlenül. A 14 napnál tovább tartó kezelés előnyét nem igazolták.

Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése
Az enoxaparin-nátrium sc. injekcióban adható naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) adagban, vagy naponta kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) adagban.
Az adagolást az orvosnak minden egyes beteg esetében egyénileg kell megállapítania, beleértve a tromboembólia és a vérzés kockázatának értékelését is. A naponta egyszer adandó 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) adagolási sémát szövődménymentes esetekben, a VTE kiújulásának szempontjából alacsony rizikójú betegnél kell alkalmazni. A naponta kétszer adandó 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) adagolási sémát kell alkalmazni minden más beteg esetében, például túlsúlyosaknál, a tünetekkel járó tüdőembóliában szenvedőknél, tumoros betegeknél, a visszatérő VTE-ben vagy proximális (vena iliaca) trombózisban szenvedő betegeknél.

Az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama átlagosan 10 nap. Orális antikoaguláns kezelést a megfelelő időpontban kell elkezdeni (lásd a "Váltás enoxaparin-kezelésről orális antikoagulánsra" alcímet a 4.2 pont végén).

A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és kiújulásának megelőzése során aktív daganatos betegeknél az orvosoknak gondosan értékelniük kell a tromboembólia és vérzés előfordulásának egyéni kockázatát.
Az ajánlott adag 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) naponta kétszer sc. injekció formájában 5-10 napig, majd ezt követően naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) sc. injekció formájában 6 hónapig. A folyamatos véralvadásgátló kezelés előnyeit 6 hónapos kezelés után újra kell értékelni.

Hemodialízis során trombusképződés megelőzésére
Az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg).
Vérzés szempontjából nagy rizikójú betegeknél az adagot 50 NE/ttkg (0,5 mg/ttkg)-ra kell csökkenteni kettős vaszkuláris bemenet esetén, vagy 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg)-ra egyszeres vaszkuláris bemenet esetén.

Hemodialízis során az enoxaparin-nátriumot a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a dialízis kezdetén. A fenti dózis általában 4 órás kezeléshez elegendő; amennyiben fibringyűrűk képződnének – például az átlagosnál hosszabb kezelés után, további 50–100 NE/ttkg (0,5–1 mg/ttkg) adagot lehet beadni.

Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegekről, akiknél az enoxaparin-nátriumot megelőzésre vagy kezelésre alkalmazták, vagy azt hemodialízis közben adták be.

Akut koronária szindróma: instabil angina és NSTEMI kezelése és akut STEMI kezelése

- Instabil angina és NSTEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) 12 óránként sc. injekció formájában, egyidejű thrombocytaaggregáció-gátló kezeléssel. A kezelést a klinikai állapot stabilizálódásáig, de minimum 2 napig kell folytatni. A kezelés átlagos időtartama 2–8 nap.
  Amennyiben nem ellenjavallt, acetilszalicilsav alkalmazása javasolt valamennyi betegnél, *per os* adott 150–300 mg telítő adaggal (acetilszalicilsavval még nem kezelt betegeknél), majd a kezelési stratégiától függetlenül hosszú távon 75–325 mg/nap fenntartó adaggal.

- Akut STEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja egyszeri intravénás (iv.) bolus 3000 NE (30 mg) adagban plusz sc. egyetlen 100 NE/ttkg-os adag, amelyet további 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. adagok követnek 12 óránként (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 10 000 NE [100 mg-ot]). Ezzel párhuzamosan megfelelő thrombocytaaggregáció kezelést, pl. *per os* acetilszalicilsav adását kell elkezdeni (75-325 mg napi egyszeri adaggal), hacsak nem ellenjavallt. Az enoxaparin-kezelést 8 napig, vagy (ha az ennél korábban bekövetkezik) a kórházi elbocsátás időpontjáig kell fenntartani. Amikor trombolitikummal együtt alkalmazzák (fibrinspecifikus vagy nem fibrinspecifikus), az enoxaparint a fibrinolitikus terápia megkezdése előtti 15. perc és a megkezdése utáni 30. perc közötti intervallumban kell beadni.
    - A 75 éves és idősebb betegekre vonatkozó dózist lásd az „Idősek” bekezdésben.
    - Perkután koronária intervencióban (PCI) részesülő betegek esetén, amennyiben az utolsó enoxaparin-nátrium sc. injekció beadása a ballon felfújását megelőző 8 órán belül történt, nem szükséges újabb adag alkalmazása. Amennyiben az utolsó szubkután injekciót a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be, egyszeri iv. bólusban 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg) enoxaparin-nátrium alkalmazandó.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Idősek

A STEMI kivételével egyetlen javallat esetében sem szükséges az adag módosítása az időseknél, kivéve a vesekárosodásban szenvedő betegeket (lásd később, a „Vesekárosodás” alcím alatt és a 4.4 pontban).
Akut STEMI esetén a 75 éves és idősebb betegek kezelése esetén tilos kezdeti intravénás bólus injekciót alkalmazni. A kezelést 12 óránként alkalmazott 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg) sc. adaggal kell kezdeni (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 7500 NE-t (75 mg-ot). A további sc. injekciók adagja 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg).
A vesekárosodásban szenvedő idős betegekre vonatkozó dózist lásd később a „Vesekárosodás” cím alatt és a 4.4 pontban.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.1 és 5.2 pontok), ezért ilyen betegek esetében óvatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás (lásd 4.4 és 5.2 pontok)

- Súlyos vesekárosodás

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Adagolási táblázat súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance [15-30] ml/perc) esetén:

Indikáció	Adagolás
Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése	2000 NE (20 mg) sc. naponta egyszer
Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. naponta egyszer
A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. naponta egyszer
Instabil angina és NSTEMI kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. naponta egyszer
Akut STEMI kezelése (75 év alatti betegek)	1 × 3000 NE (30 mg) iv. bólus, plusz 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc., majd 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. 24 óránként
Akut STEMI kezelése (75 év feletti betegek)	Nincs kezdeti iv. bólus, 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc., majd 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. 24 óránként

A javasolt adagmódosítások nem vonatkoznak a hemodialízis során történő alkalmazásra.

Közepes és enyhe fokú vesekárosodás
Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazva nem szükséges az adag módosítása, azonban gondos klinikai ellenőrzés ajánlott.

Az alkalmazás módja
Az Inhixa intramuszkuláris alkalmazása nem javallt, és ilyen módon nem adható.

Műtéti beavatkozást követő vénás tromboembóliás szövődmény profilaxisa, DVT és PE kezelése, aktív daganatos betegeknél a DVT és PE hosszú távú kezelésére, instabil angina és NSTEMI kezelése esetén az enoxaparin-nátrium kizárólag sc. injekció formájában adható.

- Akut STEMI indikációban a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, amelyet azonnal szubkután injekció követ.
- Hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére a dializáló kör artériás szárába adandó.

Az egyszer használatos, előretöltött fecskendő azonnali felhasználásra kész.

Az ampullák vagy a többadagos injekciós üvegek használatához tuberkulin fecskendő vagy ezzel egyenértékű mérőfecskendő alkalmazása javasolt a megfelelő mennyiségű gyógyszeradag felszívásához.

A sc. injekció beadásának módja

Az injekciót lehetőleg fekvő betegnek kell beadni.
Az enoxaparin-nátriumot mély sc. injekcióként kell alkalmazni.

Előretöltött fecskendő használata esetén beadás előtt nem kell a levegőbuborékot eltávolítani a fecskendőből a gyógyszervesztés elkerülése érdekében. Ha a beadandó gyógyszermennyiséget a beteg testtömege alapján kell meghatározni, a kívánt mennyiség eléréséhez a beosztással ellátott, előretöltött fecskendőket kell használni. A fölösleges mennyiséget az injekció beadása előtt el kell távolítani. Kérjük vegye figyelembe, hogy bizonyos esetekben az adagot az előretöltött fecskendő beosztásával nem lehet pontosan beállítani, ilyenkor a beadandó térfogatot a hozzá közelebb eső beosztáshoz kell igazítani.

Az adagokat felváltva a hasfal bal, illetve a jobb anterolaterális vagy poszterolaterális régiójába adjuk.

Az injekciós tűt annak teljes hosszában kell beszúrni a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell. A beadás után az injekció helyét nem szabad dörzsölni.

Megjegyzés az automata biztonsági rendszerrel ellátott, előretöltött fecskendőkhöz: A biztonsági rendszer az injekció beadása végén aktiválódik (lásd a kezelési útmutatót a 6.6 pontban).

Ha az injekciót a beteg magának adja be, a betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a gyógyszer mellé adott betegtájékoztatóban leírt utasításokat kövesse.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén)

Akut STEMI esetén a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, melyet azonnal szubkután injekció követ.
Az intravénás injekcióhoz a többadagos injekciós üveg, és az előretöltött fecskendő egyaránt felhasználható.
Az enoxaparin-nátrium injekciót intravénásan kell alkalmazni. Nem szabad egyéb gyógyszerekkel keverni vagy együtt adni. Annak érdekében, hogy az enoxaparin-nátrium egyéb gyógyszerekkel a beadás során ne keveredjen, a biztosított vénát az enoxaparin-nátrium intravénás bólusának beadása előtt és után megfelelő mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal át kell mosni. Az enoxaparin-nátrium biztonságosan beadható normál 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal.

Kezdő 3000 NE (30 mg) bólus

A kezdő 3000 NE (30 mg) bólus beadásához az enoxaparin-nátrium mennyiségének méréséhez beosztással ellátott előretöltött fecskendő alkalmazásakor a felesleges mennyiséget el kell távolítani oly módon, hogy a fecskendőben kizárólag a 3000 NE (30 mg) beadandó adag maradjon. Ezt követően a 3000 NE (30 mg) adag közvetlenül injektálható a vénába.

Kiegészítő bólus PCI esetén, amennyiben az utolsó sc. alkalmazás több mint 8 órával a ballon felfújása előtt történt

Perkután koronária intervencióval (PCI) kezelt betegeknél további egyszeri 30 NE/ttkg-os (0,3 mg/ttkg) adagot kell alkalmazni, ha az utolsó sc. alkalmazás a ballon felfújását megelőző 8 órán túl történt.

A beadandó kis mennyiségű adag pontos kiméréséhez a gyógyszert javasolt 300 NE/ml (3 mg/ml)-re hígítani.
A 300 NE/ml (3 mg/ml) oldat eléréséhez egy 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendőt, és egy 50 ml-es infúziós tasakot (azaz vagy injekcióhoz való 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot, vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldatot) kell felhasználni a következők szerint:
Az infúziós tasakból egy fecskendő segítségével távolítsunk el 30 ml folyadékot, és ezt semmisítsük meg. A 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendő teljes hatóanyagmennyiségét fecskendezzük be az infúziós tasakban maradt 20 ml folyadékba. Óvatosan rázzuk össze a tasak tartalmát. A hígított oldatból egy fecskendő segítségével szívjuk fel a vénásan alkalmazni kívánt adagot.

A hígított oldatból beadandó mennyiség kiszámításához a következő képletet kell alkalmazni: [hígított oldat mennyisége (ml) = beteg testtömege (ttkg) × 0,1], vagy az alábbi táblázat szerint kell eljárni. A hígított oldat elkészítése közvetlenül a felhasználás előtt javasolt.

Iv. infúzióban beadandó mennyiség a 300 NE/ml (3 mg/ml) koncentrációra történt hígítást követően

Testtömeg	**Szükséges adag 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg)**		**A végső 300 NE (3 mg/ml) koncentrációjú hígításból beadandó mennyiség**
[ttkg]	**NE**	**[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

Artériás szárba adagolt injekció

Az enoxaparin-nátrium injekciót a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a trombusképződés megelőzésére az extracorporalis rendszerben.

Váltás enoxaparin-nátriumról orális antikoagulánsra

Váltás az enoxaparin-nátrium és K-vitamin antagonisták (Vitamin K antagonist-VKA) között
Fokozott klinikai monitorozás és laboratóriumi vizsgálatok végzése [prothrombin idő meghatározása Nemzetközi Normalizált Ráta (International Normalized Ratio =INR) alapján] szükséges a VKA hatásának követése érdekében.
Mivel a VKA maximális hatását bizonyos idő eltelte után fejti ki, az enoxaparin-nátrium kezelést változatlan dózisban addig kell folytatni, amíg az INR érték az indikációnak megfelelő terápiás tartományban marad két egymást követő vizsgálatban során.
A VKA kezelésben részesülő betegeknél, a VKA szedését abba kell hagyni, és az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor az INR érték a terápiás tartomány alá esik.

Váltás enoxaparin-nátrium és közvetlenül szájon át alkalmazandó antikoaguláns (direct oral anticoagulant-DOAC) között

Az enoxaparin-nátriummal kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium leállítása után a DOAC adagolását 0–2 órával előbb kezdjük meg, mint esedékes lenne a következő enoxaparin-nátrium adag. Ez megfelel a DOAC alkalmazási előírásának.
DOAC-vel kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor a DOAC soron következő adagját venné be a beteg.

Epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció során történő alkalmazás

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a neurológiai státusz körültekintő ellenőrzése szükséges az esetleges neuraxiális haematomák kialakulásának kockázatát illetően. (lásd 4.4 pont).

- *Megelőzés esetén alkalmazott dózisok*
  A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium megelőzésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 12 órának kell eltelnie.
  Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 12 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.
  Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 24 óra kihagyása.
  Neuraxiális anesztéziával a 2 órás preoperatív enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagolás megkezdése nem kompatibilis.

- *Kezelésre alkalmazott dózisok*
  A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium kezelésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 24 órának kell eltelnie (lásd továbbá a 4.3 pontot).
  Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 24 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.
  Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 48 óra kihagyása.
  Azoknál a betegeknél, akik az enoxaparin-nátriumot naponta két részletben kapják (tehát 75 NE/ttkg [0,75 mg/ttkg] napi 2-szer vagy 100 NE/ttkg [1 mg/ttkg] napi 2-szer, a második enoxaparin-nátrium adagot ki kell hagyni annak érdekében, hogy a katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig elegendő idő teljen el.

Az anti-Xa-szintek ezekben az időpontokban még mindig mérhetők, és a neuraxiális hematóma elkerülése késleltetett behelyezés/eltávolítás esetén sem garantált.
Hasonlóképpen, legalább 4 órának kell eltelnie az enoxaparin-nátrium következő dózisának beadása előtt a spinális/epidurális lumbálpunkció vagy a katéter eltávolítását követően az előny-kockázat mérlegelése alapján, figyelembe véve mind a trombózis, mind a vérzés kialakulásának kockázatát az adott beavatkozással, és a betegnél fennálló kockázati tényezőkkel összefüggésében.

4.3 Ellenjavallatok

Az enoxaparin-nátrium ellenjavallt az alábbi kórképekben:

- Enoxaparin-nátriummal, heparinnal vagy származékaival – ideértve a többi kis molekulatömegű heparinokat (LMWH) – vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szemben fennálló túlérzékenység;
- Immun-mediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán; vagy keringő antitestek jelenléte (lásd 4.4 pont);
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés és haemorrhagia nagyfokú kockázatával járó állapotok, ideértve a közelmúltban lezajlott haemorrhagiás stroke-ot, gasztrointesztinális fekélyt, vérzés nagyfokú kockázatával járó rosszindulatú daganatok jelenlétét, közelmúltban végzett agy-, gerinc vagy szemészeti műtétet, ismert vagy feltételezett nyelőcsővarixokat, arteriovenosus malformációkat, éraneurizmákat, illetve a nagyobb intraspinális vagy intracerebrális vaszkuláris deformitásokat;

- Spinális vagy epidurális anesztézia vagy helyi-regionális érzéstelenítés, amennyiben az enoxaparin-nátriumot az előző 24 óra folyamán alkalmazták (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

Az LMWH-k biológiai gyógyszerek. A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Általános megjegyzések

Az enoxaparin-nátrium nem váltható fel (egységre azonos mennyiségben) más kis molekulatömegű heparinokkal (LMWH). Ezek a termékek eltérnek a gyártási folyamatuk, molekulasúlyuk, specifikus anti-Xa- és anti-IIa-aktivitásuk, egységeik, adagolásuk, továbbá klinikai hatékonyságuk és biztonságosságuk szempontjából. Ez farmakokinetikai és ezzel összefüggő biológiai aktivitásbeli különbségeket eredményez (pl. antitrombin-hatás és trombocita-interakciók). Ezért alkalmazásukkor különös figyelem szükséges és minden egyes készítmény esetében elengedhetetlen a saját alkalmazási előírásuk utasításainak betartása.

HIT az anamnézisben (>100 nap)

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása ellenjavallt az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán szereplő immunmediált HIT vagy a vérben kimutatható antitestek jelenléte esetén (lásd 4.3 pont). Keringő antitestek még néhány év elteltével is jelen lehetnek a szervezetben.
Különös óvatossággal kell eljárni az enoxaparin-nátrium alkalmazásakor olyan betegek esetén, akiknél a kórtörténetben 100 napon túli HIT szerepel keringő antitestek jelenléte nélkül. Az enoxaparin-nátrium ilyen esetekben történő alkalmazásáról kizárólag az előny/kockázat gondos mérlegelése, és egyéb alternatív nem heparin terápiák (pl. danaparoid-nátrium vagy lepirudin) megfontolását követően lehet dönteni.

A trombocitaszám monitorozása

A 80 G/l alatti trombocitaszámú daganatos betegeknél a véralvadásgátló kezelés egyedi alapon mérlegelendő, és szoros monitorozás javasolt.

Az antitestmediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) kockázata szintén fennáll a kis molekulatömegű heparinoknál. Ha trombocitopénia lép fel, akkor az általában az enoxaparin-nátrium kezelés megkezdését követő 5. és 21. nap között jelentkezik.
A HIT kockázata nagyobb a posztoperatív betegek esetében, különösen szívműtétet követően, illetve daganatos betegeknél.
Ezért szükséges a trombocitaszám ellenőrzése az enoxaparin-kezelés elkezdése előtt, majd rendszeresen a kezelés időtartama alatt.
Amennyiben a klinikai tünetek HIT-re utalnak (artériás és/vagy vénás tromboembólia bármilyen új epizódja, az injekció beadásának helyén fellépő bármilyen fájdalmas bőrelváltozás, a kezelés során fellépő bármilyen allergiás vagy anafilaktoid reakció), a trombocitaszámot ellenőrizni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ilyen tünetek előfordulhatnak, és észlelésük esetén értesítsék háziorvosukat.
A gyakorlatban, amennyiben megerősítést nyer a trombocitaszám jelentős csökkenése (a kezdeti érték 30-50%-a), az enoxaparin-nátrium kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget egyéb alternatív, nem heparin típusú antikoaguláns kezelésre kell átállítani.

Vérzések

A többi véralvadásgátlóhoz hasonlóan, az enoxaparin-kezelés során is bárhol a szervezetben kialakulhat vérzés. Kialakulásakor fel kell deríteni a vérzés helyét és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Az enoxaparin-nátriumot – a többi antikoaguláns kezeléssel megegyezően–óvatosan kell alkalmazni a fokozott vérzési veszéllyel járó állapotokban, mint pl.
– a haemostasis zavara,
– peptikus fekély az anamnézisben,
– a közelmúltban zajlott ischaemiás stroke,
– súlyos artériás hipertónia,
– a közelmúltban keletkezett diabéteszes retinopátia,
– idegsebészeti beavatkozás vagy szemműtét a közelmúltban,
– a hemosztázisra ható gyógyszerek párhuzamos alkalmazása (ld. 4.5 pont),

Laboratóriumi vizsgálatok

A vénás tromboembólia megelőzésére alkalmazott enoxaparin dózis nem befolyásolja szignifikánsan a vérzési időt, az alvadási paramétereket, és nem hat a trombocitaaggregációra, illetve a fibrinogén-trombocita kötődésre sem.
Magasabb dózisok esetén előfordulhat az aktivált parciális tromboplasztinidő (aPTI) és az aktivált alvadási idő (aCT) növekedése. Az aPTI és az aCT növekedése nem mutat lineáris összefüggést az enoxaparin antitrombotikus hatásának fokozódásával és ezért nem alkalmas az enoxaparin hatásának követésére.

Spinális/epidurális anaesthesia vagy lumbálpunkció

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció nem hajtható végre az enoxaparin-nátrium terápiás adagjainak alkalmazását követő 24 órán belül (lásd még 4.3 pont).
Enoxaparin injekció és spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció együttes alkalmazása esetén neuraxiális hematóma eseteit jelentették, amelyek tartós vagy maradandó bénuláshoz vezethetnek. Ezen esetek ritkák az enoxaparin-nátrium napi egyszeri 4000 NE (40 mg) vagy ennél kisebb dózisának alkalmazásakor.
A hematóma kialakulásának nagyobb a kockázata operációt követően bennmaradó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló egyéb gyógyszerek (pl. nem-szteroid gyulladásgátlók) egyidejű alkalmazásakor, illetve traumás vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén, vagy az anamnézisben szereplő gerincműtét, illetve gerincdeformitás esetén.

Az epidurális vagy spinális altatás/érzéstelenítés, illetve lumbálpunkció és az enoxaparin-kezelés együttes alkalmazásából fakadó vérzési kockázat csökkentése érdekében az enoxaparin farmakokinetikai profilját minden esetben figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont). A katéter behelyezését vagy eltávolítását, illetve a lumbálpunkciót legjobb akkor elvégezni, amikor az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatása még gyenge. Azonban a pontos időzítés – amikor kialakul az adott betegnél a kellően alacsony antikoaguláns hatás – nem ismert. Külön figyelmet igényelnek azok a betegek, akiknél a kreatinin-clearance 15–30 ml/perc, mivel az enoxaparin eliminációs ideje ezeknél a betegeknél jóval hosszabb (lásd 4.2 pont).
Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a beteg gyakori ellenőrzése szükséges az esetleges neurológiai károsodás bármilyen jelének vagy tüneteinek észlelése érdekében, amilyen például a középvonalbeli hátfájás, a szenzoros és motoros kiesések (zsibbadás és gyengeség az alsó végtagokban), bél- és/vagy hólyagműködési zavarok. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a fenti jelek vagy tünetek bármelyikének észlelését azonnal jelezzék. Spinális hematóma tüneteinek gyanúja esetén sürgősen meg kell állapítani a diagnózist és a gerincvelői dekompressziót is magában foglaló kezelésre van szükség, bár előfordulhat, hogy a kezelés nem előzi meg vagy fordítja vissza a neurológiai következményeket.

Bőrnekrózis / cutan vasculitis

Bőrnekrózist és cutan vasculitist jelentettek LMWH-k alkalmazásával kapcsolatban. Ezen tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni.

Perkután koronária revaszkularizáció

Instabil angina, NSTEMI és STEMI kezelése miatt végzett koronária intervenció után – a vérzés kockázatának minimalizálása érdekében – az enoxaparin adagok beadásánál pontosan be kell tartani az adagolási időközöket. A PCI-t követően fontos a megfelelő vérzéscsillapítás biztosítása a beadás helyén is. Amennyiben záró eszközt alkalmaznak a vezetőkanül azonnal eltávolítható. Amennyiben manuális kompressziós módszert alkalmaznak, a vezetőkanül 6 órával az utolsó iv./sc. enoxaparin-nátrium adag beadását követően távolítható el. Amennyiben az enoxaparin-nátrium kezelés tovább folytatódik, a soron következő adagot a vezetőkanül eltávolítását követően 6-8 órával lehet beadni. Figyelni kell a vérzés vagy hematóma kialakulásának jeleit a beavatkozás helyén.

Akut infektív endocarditis

A heparin alkalmazása általában nem ajánlott akut infektív endocarditisben szenvedő betegek esetében a cerebrális vérzés kockázata miatt. Amennyiben az enoxaparin használata feltétlenül szükséges, arról kizárólag az egyéni előny–kockázat arány gondos mérlegelését követően lehet dönteni.

Mechanikus műbillentyű

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező betegeknél nem vizsgálták megfelelően az enoxaparin-nátriummal végzett tromboprofilaxist. A műbillentyű-trombózis izolált eseteiről beszámoltak mechanikus műbillentyűvel élő betegeknél, akik tromboprofilaxis céljából enoxaparin-nátriumot kaptak. Az adatok értékelését számos zavaró tényező (többek között az alapbetegség, illetve a klinikai adatok hiányosságai) korlátozza. Az esetek egy részében terhes anyáról volt szó, akiknél a trombózis az anya és a magzat halálát okozta.

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők

Az enoxaparin-nátrium mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők tromboprofilaxisát nem vizsgálták még megfelelően. Egy klinikai vizsgálatban, ahol a tromboembólia kockázatának csökkentésére mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél alkalmaztak enoxaparin-nátriumot 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) dózisban naponta kétszer, 8 nő közül 2-nél alakult ki vérrögösödés, ami a szívbillentyű elzáródásához, továbbá az anya és a magzat halálozáshoz vezetett. Forgalomba hozatal utáni időszakban szívbillentyű trombózis izolált eseteiről számoltak be enoxaparin-nátriumot kapó terhes nők esetében. Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél magasabb lehet a tromboembólia kialakulásának kockázata.

Idősek

Nem kell fokozott vérzésveszéllyel számolni profilaktikus dózisok alkalmazása esetén. Időseknél, különösen a ≥ 80 éveseknél, a terápiás dózistartományban adott heparin növeli a vérzéses komplikációk kockázatát. A 75 évnél idősebb, STEMI-vel kezelt betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt és megfontolandó a dózis csökkentése (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél növekszik az enoxaparin-nátrium expozíciója, ami fokozza a vérzés kockázatát. Ezeknél a betegeknél fokozott klinikai ellenőrzés ajánlott, és az anti-Xa aktivitás biológiai monitorozása megfontolandó (lásd 4.2 és 5.2 pont).
Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.
Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-30 ml/perc), az enoxaparin-nátrium jelentősen megnövekvő expozíciója miatt, terápiás és profilaktikus dózisban egyaránt az adag módosítása javasolt (lásd 4.2 pont).
Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása.

Májkárosodás

Az enoxaparin-nátriumot óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt. Az anti-Xa szintek monitorozásán alapuló dózismódosítás májcirrózisban szenvedő betegek esetében megtévesztő, ezért nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Kis testtömeg

Kis testtömegű nőknél (<45 ttkg), illetve férfiaknál (<57 ttkg) a profilaktikus (nem a testtömeg alapján kiszámolt) dózisok alkalmazásakor fokozott az enoxaparin-nátrium expozíció, ezért fokozott a vérzés kockázata. Ezért az ilyen betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt. (lásd 5.2 pont).

Túlsúlyos betegek

Túlsúlyos betegek esetében nagyobb a tromboembólia kialakulásának kockázata. A profilaktikus dózisok hatásosságát és biztonságosságát túlsúlyos betegek esetében (BMI > 30 ttkg/m^2) még nem határozták meg teljes mértékben, így a dózismódosításra vonatkozóan nincs megállapodás. Ezeket a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a tromboembólia jeleinek és tüneteinek kialakulása tekintetében.

Hyperkalaemia

A heparinok elnyomhatják az aldoszteron mellékvesebeli termelődését, ami hyperkalaemia kialakulásához vezet (lásd 4.8 pont), különösen diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, már fennálló metabolikus acidózis, esetén, illetve olyan gyógyszer szedésekor, amelyek ismerten növelik a káliumszintet (lásd 4.5 pont). A vér káliumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, különösen a kockázatnak kitett betegek esetében.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Akut generalizált exanthemás pustulosis

Az akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP) ismeretlen gyakorisággal jelentették az enoxaparin-kezeléssel összefüggésben. A betegeket a gyógyszer felírásakor tájékoztatni kell a jelekről és tünetekről, és szorosan monitorozni kell a bőrreakciókat. Ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelentkezése esetén, az enoxaparint azonnal le kell állítani, és alternatív kezelést kell mérlegelni (adott esetben).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Együttes alkalmazása nem javasolt

Hemosztázist befolyásoló gyógyszerek (lásd 4.4 pont)

Egyes szerek alkalmazását, amelyek hatással vannak a hemosztázisra – hacsak alkalmazásuk nem nélkülözhetetlen – az enoxaparin-nátrium-kezelés előtt abba kell hagyni. Ha a kombináció indokolt, az enoxaparin-nátriumot gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett kell alkalmazni. Ilyen gyógyszerek lehetnek:

- Szisztémásan alkalmazott szalicilátok, gyulladáscsökkentő adagban alkalmazott acetilszalicilsav, továbbá NSAID-k beleértve a ketorolakot is,
- Egyéb trombolitikumok (pl. altepláz, retepláz, sztreptokináz, tenektepláz, urokináz) és antikoagulánsok (lásd 4.2 pont).

Együttes alkalmazása óvatosságot igényel

Az alábbi gyógyszerek óvatossággal adhatók együtt az enoxaparin-nátriummal:

- *Hemosztázisra ható egyéb gyógyszerek, például:*
  - Trombocitaaggregáció-gátló szerek, ideértve az acetilszalicilsavat trombocitaaggregáció-gátló adagban (kardioprotekció), klopidogrel, tiklopidin, és akut koronária szindróma javallatban alkalmazott glükoprotein Iib/IIIa antagonisták (a vérzés kockázata miatt),
  - Dextran 40,
  - szisztémásan alkalmazott glükokortikoidok.

- *Káliumszintet növelő gyógyszerek:*

A káliumszintet növelő gyógyszerek óvatosan alkalmazhatók enoxaparin-nátriummal párhuzamosan gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett (lásd 4.4 és 4.8 pontok).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Humán alkalmazás esetében nem bizonyított, hogy az enoxaparin átjut a placentán a terhesség második és a harmadik trimeszterében. Az első trimeszterre vonatkozóan nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok nem mutattak semmiféle fötotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot (lásd 5.3 pont). Állatkísérletek adatai szerint az enoxaparin csekély mértékben jut át a placentán.
Az enoxaparin-nátrium terhességben kizárólag akkor alkalmazható, ha azt az orvos elengedhetetlenül szükségesnek ítéli.

Az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő terhes nők gondos monitorozása szükséges a vérzés kialakulása vagy a fokozott antikoaguláció szempontjából, és figyelmeztetni kell a vérzések kialakulásának kockázatára. Általánosságban, a rendelkezésre álló adatok nem utalnak a vérzések, trombocitopénia vagy oszteoporózis kialakulásának fokozott kockázatára a mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők esetében a nem terhes nők csoportjához képest (lásd 4.4 pont).

Tervezett epidurális anesztézia esetén a beavatkozást megelőzően az enoxaparin-nátrium kezelés abbahagyása javasolt (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az enoxaparin változatlan formában kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Laktáló patkányokban az enoxaparin és metabolitjainak koncentrációja az anyatejben igen alacsony.
Az enoxaparin-nátrium *per os* felszívódása valószínűtlen. Az Inhixa szoptatás alatt alkalmazható.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az állatkísérletek nem mutattak semmilyen termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az enoxaparin-nátrium nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az enoxaparin-nátrium hatásait klinikai vizsgálataiba több mint 15 000 beteget vontak be, köztük 1776 beteget DVT profilaxisa céljából kezeltek ortopédiai vagy hasi műtétet követően tromboembóliás szövődmény kockázata miatt; 1169 beteget DVT profilaxisa céljából akut belgyógyászati betegség

kapcsán nagymértékben korlátozott mobilitás miatt; 559 beteget tüdőembóliával kísért vagy nem kísért mélyvénás trombózis kezelése céljából; 1578 beteget instabil angina vagy Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése céljából; 10 176 beteget akut STEMI kezelése céljából.
Az enoxaparin-nátrium adagolási módja az indikációktól függően eltérő volt ezekben a klinikai vizsgálatokban. Az enoxaparin-nátrium dózisa a DVT megelőzésére műtétet követően vagy akut betegségben szenvedő, nagymértékben immobilizált páciensek esetében 4,000 NE (40 mg) volt naponta egyszer, sc. injekció formájában alkalmazva. Pulmonális embóliával (PE) vagy anélkül jelentkező DVT esetén a páciensek 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) dózisú, vagy napi egyszeri alkalommal 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) dózisú enoxaparin-nátrium-kezelésben részesültek sc. injekció formájában. A klinikai vizsgálatokban instabil angina és Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése esetén az alkalmazott dózis 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) volt sc. injekció formájában, továbbá akut STEMI- esetében az enoxaparin-nátrium adagja 3000 NE (30 mg) iv. bólust követően 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) volt sc. alkalmazva, 12 óránként.

A klinikai vizsgálatok során a vérzések, a trombocitopenia, és a trombocitózis volt a leggyakrabban jelentett reakció (lásd 4.4 pont és alább "A kiválasztott mellékhatások leírása" részt).

Az enoxaparin biztonságossági profilja aktív daganatos betegeknél a DVT és PE hosszú távú kezelésére, hasonló a DVT és PE kezelése indikációban megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Az enoxaparin-kezeléssel összefüggésben akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP) jelentkezéséről számoltak be (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Azokat a nemkívánatos hatásokat, amelyekről a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal utáni időszakban számoltak be, a *jel jelzi.
Ezek a következő gyakoriságok szerint fordultak elő: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100–<1/10); nem gyakori (≥ 1/1000–<1/100); ritka (≥1/10 000–<1/1000); nagyon ritka (<1/10 000), vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg). A szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek
- Gyakori: Vérzés, vérzés okozta anémia*, trombocitopénia, trombocitózis.
- Ritka: Eozinofilia*
- Ritka: Trombózissal járó immunoallergiás trombocitopénia néhány esetben a trombózis szövődményeként szervi infarktus vagy végtagi ischaemia jelentkezett (lásd 4.4 pont).

Immunrendszeri betegségek
- Gyakori: Allergiás reakció
- Ritka: Anafilaxiás/anafilaktoid reakciók, beleértve a sokkot is *

- *Idegrendszeri betegségek és tünetek*

- Gyakori: Fejfájás*

Érbetegségek és tünetek
- Ritka: Spinális hematóma* (vagy neuraxiális hematóma). Ezek az események változó mértékű neurológiai károsodást eredményeztek, beleértve a tartós vagy maradandó bénulást (lásd 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek
- Nagyon gyakori: Májenzimszint-emelkedés (főleg transzaminázok , a normál értékek felső határának >3-szorosa)
- Nem gyakori: Hepatocelluláris májkárosodás *,
- Ritka: Kolesztatikus májkárosodás *

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei
- Gyakori: Urtikária, pruritusz, eritéma
- Nem gyakori: Bullózus dermatitisz
- Ritka: Alopécia*
- Ritka: Cutan vasculitis*, bőrnekrózis* általában az injekció helyén fordul elő (ezeket a bőrjelenségeket általában purpura vagy infiltrálódó és fájdalmas eritemotózus plakkok megjelenése előzi meg).
  Csomók az injekció beadásának helyén * (gyulladásos csomók, melyek nem enoxaparin-tartalmú cisztikus képződmények). Ezek néhány nap alatt felszívódnak és nem teszik szükségessé a kezelés felfüggesztését.
- Nem ismert: Akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP)

A csont- és izomrendszer valamint a kötőszövet betegségei és tünetei
- Ritka: Oszteoporózis* hosszú távú (3 hónapnál tovább tartó) kezelést követően

Általános tünetek, és az alkalmazás helyén fellépő reakciók
- Gyakori: Az injekció beadásának helyén jelentkező hematóma, fájdalom és egyéb reakciók (például ödéma, vérzés, hiperszenzitivitás, gyulladás, csomó, fájdalom vagy reakció)
- Nem gyakori: Lokális irritáció; bőrnekrózis az injekció beadásának helyén

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei
- Ritka: Hyperkalaemia*(lásd 4.4 és 4.5 pontok)

A kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzések
Ezek közé tartoztak a súlyos vérzések, amelyeket a betegek mintegy 4,2%-ánál jelentettek (sebészeti beavatkozáson átesett betegek). Ezek közül némelyik halálos kimenetelű volt. A sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél a vérzéses szövődményeket akkor sorolták a súlyos kategóriába, (1) ha a vérzés jelentős klinikai következménnyel járt, vagy ha (2) $\geq$ 2 g/dl hemoglobinszint-csökkenés következett be, illetve 2 vagy több egység vérkészítmény transzfúziója vált szükségessé. A retroperitoneális és intrakraniális vérzéseket mindig a súlyos kategóriába sorolták.
A többi antikoaguláns szerhez hasonlóan, bizonyos kockázati tényezők egyidejű fennállása esetén vérzés jelentkezhet. Ezek közé sorolhatók: vérzésre hajlamosító organikus léziók, invazív beavatkozások vagy egyéb hemosztázisra ható gyógyszerek egyidejű alkalmazása (lásd a 4.4 és 4.5 pont alatt).

MedDRA szervrend-szerek szerinti osztályozás	**Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél**	**Profilaxis belgyógyászati betegeknél**	**Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül**	**A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél**	**Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése**	**Akut STEMI kezelése**
Vérképző-szervi és nyirokrend-	*Nagyon gyakori:* Vérzés [α]	*Gyakori:* Vérzés [α]	*Nagyon gyakori:* Vérzés [α]	*Gyakori* [b]*:* **Vérzés**	*Gyakori:* Vérzés [α]	*Gyakori:* Vérzés [α]

szeri betegségek	*Ritka:* Retro-peritoneális vérzés		*Nem gyakori:* Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés		*Ritka:* Retro-peritoneális vérzés	*Nem gyakori:* Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés

[α] például hematóma, nem a beadás helyén jelentkező véraláfutás, sebhematóma, hematúria, orrvérzés és emésztőrendszeri vérzés.
[b]: a gyakoriság egy 3526 beteget magában foglaló regiszterrel végzett retrospektív vizsgálaton alapul (lásd 5.1 pont)

Trombocitopénia és trombocitózis (Lásd 4.4 pont: A trombocitaszám monitorozása)

MedDRA szerv-rendszerek szerinti osztályozás	**Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél**	**Profilaxis belgyógyászati betegeknél**	**Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül**	**A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél**	**Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése**	**Akut STEMI kezelése**
Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek	*Nagyon gyakori:* Trombocitózis [ß]	*Nem gyakori:* Trombocito-pénia	*Nagyon gyakori:* Trombocitózis [ß]	*Nem ismert:* Trombocitopénia	*Nem gyakori:* Trombocito-pénia	*Gyakori:* Trombocitózis[ß] Trombocito-pénia
	Gyakori: Trombocitopénia		*Gyakori:* Trombocitopénia			*Nagyon ritka:* Immun-allergiás trombocitopénia

[ß] emelkedett vérlemezkeszám: > 400 G/l

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Jelek és tünetek

Az enoxaparin-nátrium esetleges túladagolása intravénás, extrakorporális vagy szubkután alkalmazást követően vérzéses szövődményekhez vezethet. *Per os* alkalmazva még nagy adag esetén sem valószínű, hogy az enoxaparin-nátrium felszívódik.

Kezelés

Az antikoaguláns hatás nagymértékben közömbösíthető intravénásan alkalmazott, lassú protamin injekcióval. A protamin adagja a beadott enoxaparin-nátrium mennyiségétől függ, 1 mg protamin 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatását közömbösíti, amennyiben az enoxaparin alkalmazása 8 órán belül történt. Amennyiben több, mint 8 óra telt el az enoxaparin alkalmazása óta, vagy ha úgy határoznak, hogy egy második adag protamin adása szükséges, akkor infúzió formájában 0,5 mg protamin adható minden 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium közömbösítésére. 12 órával az enoxaparin-nátrium injekciót követően nem szükséges a protamint alkalmazni. Azonban még nagy dózisú protaminnal sem közömbösíthető teljesen az enoxaparin anti-Xa aktivitása (legfeljebb 60%-ban) (lásd a protamin sók alkalmazására vonatkozó utasításokat).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antitrombotikus gyógyszerek, heparin csoport. ATC kód: B01A B05

Az Inhixa hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (http://www.ema.europa.eu) érhető el.

Farmakodinámiás hatások

Az enoxaparin alacsony, hozzávetőlegesen 4500 dalton molekulatömegű heparin, amelyben szétválik a standard heparin antitrombotikus és antikoaguláns hatása. A hatóanyag egy nátriumsó.

In vitro tisztított rendszerben az enoxaparin-nátriumnak erős anti-Xa aktivitása (körülbelül 100 NE/mg) és gyenge anti-Iia- vagy antitrombin-aktivitása (körülbelül 28 NE/mg) van; ezek aránya 3,6. Ezek az antikoaguláns hatások antitrombin- III (ATIII) által mediáltak és emberben antitrombotikus aktivitást eredményeznek.

Az anti-Xa/Iia aktivitáson túl az enoxaparin-nátrium további antitrombotikus és gyulladásgátló tulajdonságait azonosították egészséges vizsgálati alanyokban és betegekben, valamint nem klinikai modellekben. Ezek közé a tulajdonságok közé sorolható egyéb véralvadási faktorok, mint pl. a VIIa faktor ATIII függő gátlása, az endogén Szöveti Faktor Útvonal Inhibitor (TFPI) felszabadulásának serkentése, valamint a von Willebrand faktor (vWF) vaszkuláris endotélből a vérkeringésbe történő felszabadulásának csökkentése. Ezek a faktorok ismerten hozzájárulnak az enoxaparin-nátrium teljes antitrombotikus hatásához.
Megelőző terápiaként alkalmazva az enoxaparin-nátrium nem módosítja szignifikáns mértékben az aPTI-t. Kuratív terápiaként alkalmazva a maximális hatás elérésekor aPTI a kontroll idő 1,5-2,2-szeresére növekedhet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Vénás tromboembóliás esemény (VTE) megelőzése műtét kapcsán

A VTE kiterjesztett profilaxisa ortopédiai műtétet követően

VTE kiterjesztett profilaxisában végzett kettős vak vizsgálatban, amelyben 179, VTE-vel előzőleg nem kezelt, csípőprotézis-műtéten átesett beteg vett részt, és a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=90), vagy placebót (n=89) kaptak. A mélyvénás trombózis (DVT) incidenciája a kiterjesztett profilaxis során szignifikánsan alacsonyabb volt az enoxaparin-nátrium esetében a placebohoz képest. Nem számoltak be tüdőembólia előfordulásáról, és nem jelentkezett jelentős vérzés.
A hatásosságra vonatkozó adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	**Placebo naponta egyszer, sc. n (%)**
Kiterjesztett profilaxisban részesült összes beteg	90 (100)	89 (100)
Összes VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Összes DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximális DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p-érték vs placebo=0,008 #p-érték vs placebo=0,537		

Egy másik kettős vak vizsgálatban, amelyet 262, VTE-vel nem érintett, csípőprotézis műtéten átesett beteg részvételével végeztek, és ahol a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=131), vagy placebót (n=131) kaptak. A VTE incidenciája az első vizsgálathoz hasonlóan szignifikánsan alacsonyabb volt a kiterjesztett profilaxis során az enoxaparin-nátrium csoportban, mint a placebocsoportban mind az összesített VTE (enoxaparin-nátrium: 21 [16%], illetve placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), mind a proximális DVT (enoxaparin-nátrium: 8 [6,1%], illetve placebo: 28 [21,4%]; p=<0,001) tekintetében. A jelentős vérzések tekintetében nem mutatkozott eltérés az enoxaparin-nátriumot és a placebót kapó csoport között.

- *A mélyvénás trombózis (DVT) kiterjesztett profilaxisa onkológiai műtét kapcsán*

Egy kettős vak, multicentrikus vizsgálatban az enoxaparin-nátrium négy hétig, illetve egy hétig alkalmazott profilaktikus adagjának hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze 332 olyan betegnél, akiknél hasi vagy medenceűri daganat eltávolítására elektív műtétet hajtottak végre. A betegek 6–10 napig naponta kaptak enoxaparin-nátriumot (4000 NE (40 mg)sc.), majd véletlen besorolás alapján újabb 21 napig kaptak enoxaparin-nátriumot, vagy placebót. Kétoldali venográfiát végeztek a 25. és a 31. nap között, illetve korábban, ha a vénás tromboembólia tüneteit észlelték. A betegeket három hónapig követték. A hasi vagy medencei daganat műtétjét követően az négyhetes enoxaparin-nátrium profilaxis szignifikánsan csökkentette a venográfiával kimutatott trombózis incidenciáját az egyhetes enoxaparin-nátrium profilaxishoz képest. A kettős vak fázis végén a vénás tromboembólia előfordulási aránya 12,0% (n=20) volt a placebocsoportban, illetve 4,8% (n=8) az enoxaparin-nátriumot csoportban; p=0,02. Ez a különbség három hónap elteltével is fennállt (13,8% szemben az 5,5%-kal [n=23 versus 9], p=0,01). A vérzés vagy egyéb szövődmények tekintetében nem jelentkeztek különbségek sem a kettős vak, sem a követéses fázisban.

Vénás tromboembólia megelőzése akut belgyógyászati betegség miatt várhatóan csökkent mobilitású betegeknél

Egy kettős vak, multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban naponta egyszer, sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) és 4000 NE (40 mg) adagját hasonlították össze a placebóval DVT megelőzésében akut betegség miatt korlátozott mobilitású belgyógyászati betegeknél (definíció: a megtett távolság <10 méter ≤3 nap alatt). A vizsgálatban szívelégtelenségben (NYHA III. vagy IV. stádium); akut légzési elégtelenségben, szövődményekkel járó krónikus légzési elégtelenségben,

valamint akut fertőzésben vagy akut reumás betegségben szenvedő betegeket vonták be, ha a VTE-nek legalább egy kockázati tényezője is fennállt (≥75 éves életkor, daganat, korábbi VTE, obezitás, visszértágulat, hormonkezelés, valamint krónikus szív- vagy légzési elégtelenség).
Összesen 1102 beteget vontak be a vizsgálatba, és 1073 beteg részesült 6–14 napig tartó kezelésben (az átlagos időtartam 7 nap volt). Az enoxaparin-nátrium naponta egyszer 4000 NE (40 mg) sc. adagja szignifikánsan csökkentette a VTE incidenciáját a placebóhoz képest.
A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	**Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)**	**Placebo n (%)**
Az összes, akut betegséggel kezelt belgyógyászati beteg	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Összes VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Összes DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximális DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = vénás tromboembóliás események, beleértve a DVT-t, PE-t, valamint a tromboembóliás eredetűnek ítélt halálozást is * p-érték vs placebo =0,0002			

A beválasztást követően körülbelül 3 hónappal a VTE incidenciája szignifikánsan alacsonyabb maradt a 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban.
Az összes vérzés előfordulása 8,6%, a jelentős vérzéseké 1,1% volt a placebocsoportban, 11,7% és 0,3% a az enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagjával, valamint 12,6% és 1,7% az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) adagjával.

PE-vel kísért vagy a nélküli DVT kezelése

Egy multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban 900, tüdőembóliával (PE) kísért vagy a nélküli, akut alsó végtagi mélyvénás trombózissal érintett beteget randomizáltak kórházi kezelésre a következők szerint: (i) naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) sc. enoxaparin-nátrium, (ii) 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. enoxaparin-nátrium vagy (iii) iv. bolus heparin (5000 NE), amelyet folyamatos infúzió követett (a cél az 55–85 másodperces aPTI elérése volt). Összesen 900 beteget randomizáltak, és valamennyi beteg kapott kezelést. Minden beteg warfarin-nátriumot is kapott (a dózist a protrombin idő alapján módosították, hogy az INR értéke 2,0–3,0 közötti legyen), amelyet az enoxaparin-nátrium vagy a hagyományos heparinterápia megkezdése után 72 órán belül kezdtek meg és 90 napig folytattak. Enoxaparin-nátriumot vagy hagyományos heparinterápiát alkalmaztak legalább 5 napig, illetve mindaddig, amíg a megcélzott warfarin-nátrium INR értéket el nem érték. Mindkét enoxaparin-nátrium kezelési protokoll egyenértékű volt a hagyományos heparinterápiával a kiújuló vénás tromboembolizáció (DVT és/vagy PE) kockázatának csökkentése tekintetében.
A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) naponta egyszer, sc. n (%)	**Enoxaparin-nátrium 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) naponta kétszer, sc. n (%)**	**Heparin aPTI-hez igazított iv. terápia n (%)**
Az összes PE-vel kísért vagy a nélküli DVT-vel kezelt beteg	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Összes VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Csak DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximális DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = vénás tromboembóliás esemény (mély vénás trombózis és/vagy tüdőembólia) Az összes VTE kezelési különbsége: CI (95%): - napi egyszeri enoxaparin-nátrium vs heparin (-3,0–3,5) - 12 óránként alkalmazott enoxaparin-nátrium vs heparin (-4,2–1,7).			

Jelentős vérzés 1,7%-ban jelentkezett a napi egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) enoxaparin-nátriumot, 1,3%-ban a napi kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) enoxaparin-nátriumot, valamint 2,1%-ban a heparint alkalmazó csoportban.

A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és a kiújulás megelőzése aktív daganatos betegeknél

A korlátozott számú beteggel végzett klinikai vizsgálatokban a 3–6 hónapig, naponta egyszer vagy kétszer adott enoxaparinnal kezelt betegek esetében, a jelentések alapján a kiújuló VTE aránya hasonlónak mutatkozott a warfarinéhoz.

A való életben észlelt hatékonyságot a VTE-ben és egyéb trombotikus állapotokban szenvedő betegeket magában foglaló nemzetközi RIETE regiszterből származó 4451, tüneteket mutató VTE-ben és aktív daganatos megbetegedésben szenvedő betegből álló kohorszban értékelték. 3526 beteg kapott sc. enoxaparint 6 hónapon át, 925 beteg pedig tinzaparin vagy dalteparin sc. készítményt. A 3526 enoxaparin-kezelésben részesülő beteg közül 891 beteg kezdeti kezelésként és 6 hónapos hosszú távú kezelésként naponta 1,5 mg/ttkg enoxaparint kapott (kizárólag naponta egyszeri kezelés), 1854 betegnél alkalmaztak kezdeti kezelésként és legfeljebb 6 hónapig hosszú távú kezelésként naponta kétszer 1,0 mg/ttkg enoxaparint (kizárólag naponta kétszeri kezelés), és 687 beteg kapott kezdeti kezelésként naponta kétszer 1,0 mg/ttkg enoxaparint, majd legfeljebb 6 hónapig hosszú távú kezelésként naponta egyszer 1,5 mg/ttkg enoxaparint (naponta kétszeri - naponta egyszeri kezelés kombinálva). A kezelés átlagos időtartama a kezelés megváltoztatásáig 17 nap, a medián időtartama pedig 8 nap volt. A két kezelési csoport között nem volt szignifikáns különbség a VTE kiújulási aránya tekintetében (lásd a táblázatot); az enoxaparin megfelelt az előre meghatározott 1,5-ös non-inferioritási kritériumnak (a releváns kovariánsokkal korrigált HR 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). A két kezelési csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a súlyos (halálos vagy nem halálos) vérzés és a teljes halálozás relatív kockázata tekintetében (lásd a táblázatot).

Táblázat. Hatásossági és biztonságossági eredmények a RIETECAT vizsgálatban

Eredmény	**Enoxaparin n=3526**	**Más LMWH n=925**	**Korrigált relatív hazárd enoxaparin/más LMWH [95%-os konfidenciaintervallum]**

VTE kiújulása	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Súlyos vérzés	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Nem súlyos vérzés	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Teljes halál	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Az alábbiakban áttekintést adunk a 6 hónapos kezelést befejezők eredményeiről a RIETECAT vizsgálatban alkalmazott kezelési rezsimek szerinti bontásban:

Táblázat. 6 hónapos eredmények a 6 hónapos kezelést befejező betegeknél, a különböző rezsimek szerinti bontásban

Eredmény N (%) (95% CI)	**Enoxapa-rin mindegyik rezsim**	**Enoxaparin mindegyik rezsim**					**Az Európai Unióban engedélyezett LMWH-k**
		Enoxapa-rin naponta egyszer	**Enoxapa-rin naponta kétszer**	**Enoxapa-rin naponta kétszeri adagolás-ról váltás naponta egyszeri adagolá-sra**	**Enoxapa-rin naponta egyszeri adagolás-ról váltás naponta kétszeri adagolá-sra**	**Enoxapa-rin egynél több váltás**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE kiújulása	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%)
Súlyos vérzés (halálos vagy nem halálos)	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%)
Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzések	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%)
Teljes halálozás	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%)
Halálos PE vagy halálos vérzés miatti halálozás	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%)
Minden adat 95%-os CI értékkel							

Instabil angina és nem ST-elevációval járó miokardiális infarktus kezelése

Egy nagy volumenű, multicentrikus vizsgálatba 3171 beteget választottak be, instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus akut fázisában. A betegeket úgy randomizálták, hogy napi egyszer 100-325 mg acetilszalicilsav alkalmazása mellett 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. enoxaparin-nátriumot, vagy nem frakcionált iv. heparint kaptak az aPTI-hez igazítva. A betegeket minimum 2 napig, maximum 8 napig kellett kórházi kezelésben részesíteni, amíg vagy az állapotuk klinikailag stabilizálódott, vagy revaszkularizációs beavatkozás történt, vagy elbocsátották őket. A betegeket

30 napig követték. A heparinhoz képest az enoxaparin-nátrium szignifikánsan csökkentette az angina pectoris, a miokardiális infarktus és a halál kombinált incidenciáját, amely a 14. napra 19,8%-ról 16,6%-ra csökkent (a relatív kockázat csökkenése 16,2%). A kombinált incidencia csökkenése 30 nap után is fennmaradt (23,3%-ról 19,8%-ra; a relatív kockázat 15%-os csökkenése).
Nem volt szignifikáns különbség a jelentős vérzések tekintetében, noha gyakrabban alakult ki vérzés a sc. injekció beadási helyén.

ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus kezelése (STEMI)

Egy nagy volumenű multicentrikus vizsgálatban 20 479 fibrinolitikus terápiára alkalmas STEMI beteget randomizáltak vagy enoxaparin-nátrium kezelésre egyszeri 3000 NE (30 mg) iv. bólusban és azzal egyidőben további 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. injekció formájában, amelyet 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. adagok követtek 12 óránként; vagy intravénásan alkalmazott, az aktivált tromboplasztinidőhöz (aPTI) igazított nem-frakcionált heparin kezelésre 48 órán át. Valamennyi beteg legalább 30 napon keresztül acetilszalicilsav-kezelésben is részesült. Az enoxaparin-nátrium adagolási stratégiáját a súlyos vesekárosodásban szenvedő és a 75 éves vagy idősebb betegek esetén módosították. Az sc. enoxaparin-nátrium injekciókat a kórházi elbocsátás idejéig, vagy maximum 8 napig (amelyik előbb bekövetkezett) alkalmazták.
4716 perkután koronária intervencióval kezelt beteg kapott vak elrendezés szerinti adjuváns, antitrombotikus vizsgálati gyógyszert. Ebből következően az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő beteg esetén a PCI enoxaparin-nátrium kezelés mellett zajlott (átállás nélkül) a korábbi klinikai vizsgálatokban meghatározott adagolás szerint, pl. nem adtak újabb adagot abban az esetben, ha az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán belül adták be, illetve 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg) enoxaparin-nátrium iv. bólust alkalmaztak, amennyiben az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be.
Az enoxaparin-nátrium a nem-frakcionált heparinhoz képest 17%-os relatív rizikócsökkenéssel, szignifikánsan csökkentette ($p<0,001$) az elsődleges végpont, a bármely okból bekövetkezett halál vagy az ismételt miokardiális infarktus (összesített végpont) incidenciáját a randomizálást követő első 30 napon belül (9,9% az enoxaparin-nátrium csoportban; 12,0% a nem-frakcionált heparin csoportban).
Az enoxaparin-nátrium kezelés előnyei, melyek számos hatásossági végpontban megnyilvánultak, a 48. órában jelentkeztek, amikor az ismételt miokardiális infarktus relatív kockázatának 35%-os csökkenését észlelték a nem-frakcionált heparint alkalmazó csoporthoz képest ($p<0,001$).
Az enoxaparin-nátrium kedvező hatása az elsődleges végpont tekintetében egységesen megmutatkozott valamennyi kulcsfontosságú alcsoportban, így az életkor, a nem, az infarktus lokalizációja, az anamnézisben szereplő cukorbetegség, az anamnézisben szereplő miokardiális infarktus, az alkalmazott fibrinolitikum típusa és a vizsgálati gyógyszer alkalmazásáig eltelt idő vonatkozásában.
Az enoxaparin-nátrium kezelés hatása szignifikánsan kedvezőbb volt a nem-frakcionált heparinhoz viszonyítva a randomizációt követő 30 napon belül a PCI-vel kezelt (23%-os relatív rizikócsökkenés) vagy a csak gyógyszeres kezelésben részesült betegek esetén (15%-os relatív rizikócsökkenés, $p=0,27$ az interakcióra).
Az összetett végpont (halál, újabb miokardiális infarktus vagy koponyaűri vérzés a 30. napig) aránya (a nettó klinikai előny mérőszáma) szignifikánsan ritkábban következett be ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (10,1%) a heparincsoporttal összehasonlítva (12,2%), ami a relatív kockázat 17%-os csökkenését jelenti az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülők javára.
A jelentős vérzés incidenciája a 30 napon szignifikánsan magasabb volt ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (2,1%), mint a heparincsoportban (1,4%). A gyomor-bélrendszeri vérzés incidenciája magasabb volt az enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban (0,5%), mint a heparincsoportban (0,1%), míg a koponyaűri vérzés incidenciája hasonló volt mindkét csoportban (enoxaparin-nátriummal 0,8%, heparinnal 0,7%).
Az enoxaparin-nátrium kezelés első 30 napja során megfigyelt elsődleges végpontra gyakorolt kedvező hatása fennmaradt a 12 hónapos követési periódus alatt.

Májkárosodás

Irodalmi adatok alapján a májcirrózisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B-C stádium) az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) dózisban alkalmazva biztonságosnak és hatásosnak tűnik a véna portae-trombózis megelőzésében, azonban figyelembe kell venni, hogy a közölt vizsgálatoknak korlátai lehetnek. Májkárosodásban szenvedő betegek esetében óvatosan kell eljárni a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt (lásd 4.4 pont). Májcirrózisban szenvedő betegek esetében (Child-Pugh A, B vagy C stádium) nem végeztek formális dóziskereső klinikai vizsgálatokat.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános jellemzők

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikai paramétereit elsősorban a plazma anti-Xa, valamint az anti-IIa aktivitásának időbeli változása alapján tanulmányozták a javasolt dózistartományokban, egyszeri és ismételt sc. alkalmazást, illetve az egyszeri iv. beadást követően. Az anti-Xa és az anti-IIa farmakokinetikai aktivitások mennyiségi meghatározására validált amidolítikus módszerekkel került sor.

Felszívódás

Az enoxaparin-nátrium abszolút biohasznosulása sc. injekció után az anti-Xa aktivitás szerint közel 100%.

Különféle adagokat, gyógyszerformákat és adagolási rendeket lehet alkalmazni:
Az átlagos maximális plazma anti-Xa aktivitás a sc. injekció után 3–5 órával figyelhető meg és 2000 NE, 4000 NE, 100 NE/ttkg és 150 NE/ttkg (20 mg, 40 mg, 1 mg/ttkg és 1,5 mg/ttkg) adagban történő egyszeri sc. adagolás után az anti Xa aktivitás körülbelül eléri a 0,2, 0,4, 1,0 illetve 1,3 anti-Xa NE/ml-t.

3000 NE (30 mg) iv. bolus, majd közvetlenül utána 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. adagolás hatására a kiindulási maximális anti-Xa szint 1,16 NE/ml-nek adódott (n=16), az átlagos expozíció pedig a dinamikus egyensúlyi szint 88%-ának felelt meg. A dinamikus egyensúlyi állapot a kezelés második napján áll be.

Ismételt sc. alkalmazással, napi egyszeri 4000 NE (40 mg) és napi egyszeri 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) protokollok mellett egészséges önkénteseknél a dinamikus egyensúlyi állapot a 2. napon állt be, az átlagos expozíciós arány hozzávetőlegesen 15%-kal magasabb volt, mint egy egyszeri adagolást követően. A napi kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. protokollal a dinamikus egyensúlyi állapot a 3-4. napon áll be; az átlag expozíció körülbelül 65%-kal magasabb, mint egyszeri adagolást követően, az anti-Xa aktivitási szint középértékének maximuma és mélypontja körülbelül 1,2 illetve 0,52 NE/ml.

Az injekció térfogata és dóziskoncentrációja a 100–200 mg/ml tartományban nem befolyásolja a farmakokinetikai paramétereket egészséges önkénteseknél.
Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája a javasolt dózistartományokban lineárisnak mutatkozik. Az egyéni betegeken belüli és betegek közti variabilitás kismértékű. Ismételt sc. alkalmazást követően nem jelentkezik akkumuláció.

A plazma anti-IIa aktivitása sc. alkalmazást követően hozzávetőlegesen tízszer alacsonyabb, mint az anti-Xa aktivitás. Az anti-IIa aktivitási szint átlagának maximuma hozzávetőlegesen 3–4 órával az sc. injekciót követően figyeltek meg, ami naponta kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) és naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) ismételt alkalmazása után 0,13 NE/ml illetve 0,19 NE/ml értékeket ér el.

Eloszlás

Az enoxaparin-nátrium anti-Xa aktivitás tényleges megoszlási térfogata körülbelül 4,3 liter, és megközelíti a vértérfogatot.

Biotranszformáció

Az enoxaparin-nátrium elsősorban a májban metabolizálódik deszulfatációval és/vagy depolimerizációval, kisebb molekulasúlyú részekre, és ezzel együtt a biológiai hatékonyság nagyban csökken.

Elimináció

Az enoxaparin-nátrium lassan kiürülő anyag, 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) 6 órás iv. infúziót követően az átlagos anti-Xa plazmaclearance 0,74 l/h.
Az eliminációmonofázisosnak tűnik, a felezési idő körülbelül az egyszeri sc. dózis utáni 5 órától az ismételt adagolást követő 7 óráig terjed.
Az aktív fragmentumok veseclearance-e a beadott adag hozzávetőlegesen 10%-ának felel meg, az aktív és nem aktív fragmentumok vesén keresztüli teljes kiürülése pedig a dózis 40%-át teszi ki.

Különleges betegcsoportok

Idősek
Egy populációs szintű farmakokinetikai elemzés eredményei alapján az enoxaparin-nátrium kinetikai profilja időseknél normál vesefunkció esetén nem tér el a fiatalabbakétól Mivel azonban a vesefunkció az életkor előrehaladtával beszűkül, idős betegeknél csökkenhet az enoxaparin-nátrium eliminációja (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás
Egy vizsgálatban, amelyben előrehaladott cirrózisban szenvedő betegeket kezeltek napi egyszeri 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal, a maximális anti-Xa aktivitás csökkenése a májkárosodás súlyosságának mértékével függött össze (Child–Pugh stádiumok szerint), amit elsősorban annak tulajdonítottak, hogy a májkárosodásban szenvedő betegeknél az ATIII-szint a csökkent ATIII szintézis következtében alacsonyabb.

Vesekárosodás
Az anti-Xa plazmaclearance és a kreatinin-clearance között lineáris kapcsolat figyelhető meg dinamikus egyensúlyi állapotban, ami arra utal, hogy vesekárosodás esetén a betegekben csökken az enoxaparin-nátrium clearance-e. Közepes (kreatinin-clearance 30–50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50–80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetében napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adagolása mellett kis mértékben növekszik az anti-XA expozíció, amelyet az AUC értéke jellemez dinamikus egyensúlyi állapotban. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/perc) napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adagolása mellett az AUC-érték szignifikánsan, átlagosan 65%-kal emelkedik dinamikus egyensúlyi állapotban (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hemodialízis
Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája hasonlónak tűnt a kontrollcsoportban tapasztalthoz egyszeri 25 NE, 50 NE, vagy 100 NE/ttkg (0,25, 0,50 vagy 1,0 mg/ttkg) iv. dózis alkalmazását követően, ugyanakkor a kontrollcsoporthoz képest kétszer magasabb AUC-értéket mértek.

Testtömeg
Napi egyszeri 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) ismételt sc. adását követően az anti-Xa aktivitás átlagos AUC értéke alig volt magasabb dinamikus egyensúlyi állapotban elhízott egészséges önkénteseknél (BMI 30-48 ttkg/m^2), mint a nem obez kontrollok körében, míg a maximális plazma anti-Xa aktivitás nem emelkedett. Az obez, sc. adagolásban részesülő betegeknél a testtömeghez viszonyított clearance alacsonyabb volt.

Amikor az adagolást nem a testtömeghez igazították, egyszeri 4000 NE (40 mg) sc. dózist követően az anti-Xa expozíció 52%-kal volt magasabb a kis testtömegű (<45 ttkg-os) nők és 27%-kal volt magasabb kis testtömegű (<57 ttkg-os) férfiak esetében, mint a normál testtömegű alanyoknál (lásd 4.4 pont).

Farmakokinetikai interakciók:

Nem észleltek farmakokinetikai interakciót az enoxaparin és az azzal párhozamosan alkalmazott trombolitikumok között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatásán kívül nem tapasztaltak nemkívánatos reakciókat patkányokon és kutyákon sc. adott 15 mg/ttkg/nap adaggal 13 héten át, illetve patkányokon és majmokon sc. és iv. adott 10 mg/ttkg/nap adaggal 26 héten át.
Az enoxaparin nem bizonyult mutagénnek *in vitro* vizsgálatokban, beleértve az Ames-tesztet, egér limfóma-mutációs tesztet, humán limfocita-aberráció vizsgálatot, és in vitro patkány csontvelőkromoszóma-aberrációs tesztet.

Vemhes patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatokban a sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 30 mg/ttkg/nap adagig nem mutatott semmilyen teratogén vagy fötotoxikus hatást. Az enoxaparin nem befolyásolta a fertilitást és a reproduktív képességet a hím és nőstény patkányokon, szubkután alkalmazott 20 mg/ttkg/nap adagokig.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Sc. injekció

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén)

Az enoxaparin-nátrium biztonságosan alkalmazható 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal (lásd 4.2 pont).

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Előretöltött fecskendő
3 év

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal hígított gyógyszer
8 óra

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,6 ml oldat:
- rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és narancssárga polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült beosztással ellátott fecskendőben. A fecskendő még tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve vagy kézi tűvédővel; vagy

- rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és fehér polikarbonát dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben. A fecskendő még UltraSafe Passive tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve

Csomag:
2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 vagy 50 db előretöltött fecskendő dobozban
2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 vagy 50 db előretöltött fecskendő dobozban tűvédő eszközzel
6, 10, 12, 20, 24 vagy 50 előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
2 vagy 10 db előretöltött fecskendő dobozban UltraSafe Passive tűvédő eszközzel

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

HASZNÁLATI UTASÍTÁS AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐKHÖZ

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót tűvédő nélküli előretöltött fecskendővel?
Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció”) megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

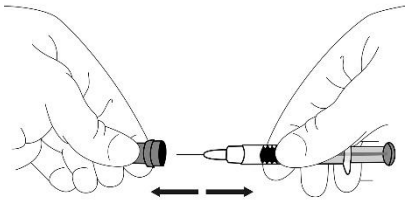
Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások
1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.
3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és

készen áll a használatra.

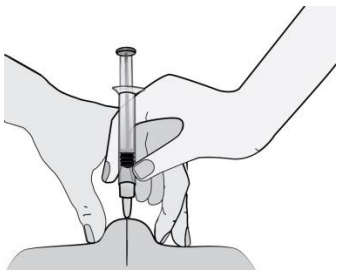


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

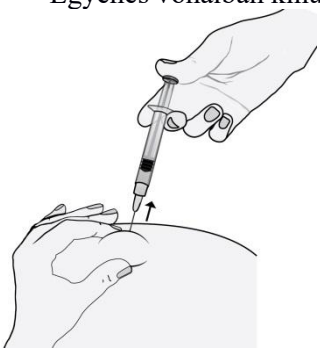
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt.



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót tűvédővel ellátott előretöltött fecskendővel?

Az Ön által használt előretöltött fecskendő rendelkezik egy tűvédő eszközzel, amely megvédi Önt a tűszúrásos sérülésektől. Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót,

kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

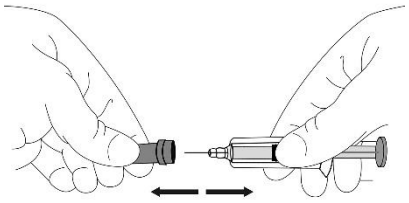
Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások
1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.
3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

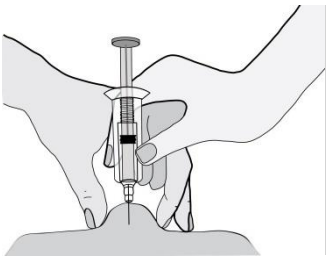


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.
6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

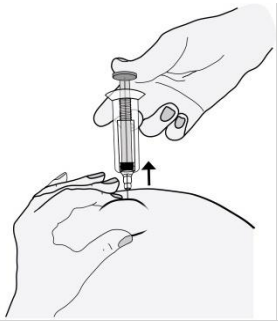
7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a

tű teljes hosszát a bőrredőbe.



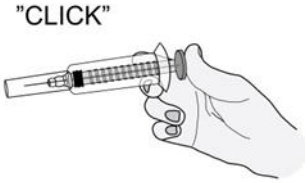
8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt. Tartsa benyomva a dugattyút!



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) Tolja be erősen a fecskendő dugattyúját. A műanyag henger alakú biztonsági eszköz automatikusan aktiválódik és teljesen eltakarja a tűt.



11) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg , úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót UltraSafe Passive tűvédő eszközzel ellátott előretöltött fecskendővel?

Az Ön által használt előretöltött fecskendő rendelkezik egy UltraSafe Passive tűvédő eszközzel, amely megvédi Önt a tűszúrásos sérülésektől. Ha Ön képes rá, hogy magának adja be az injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót

- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

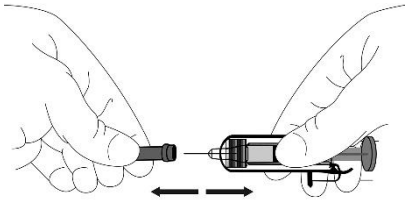
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

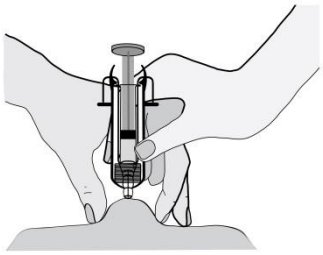


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

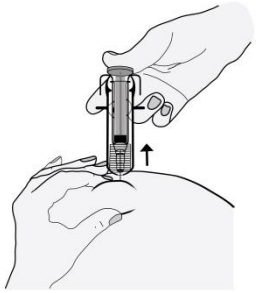
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt. Tartsa benyomva a dugattyút!



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) Engedje el a dugattyút, és hagyja, hogy a fecskendő addig mozduljon el fölfelé, amíg a tű teljes hossza a tűvédő eszközbe kerül, és az a helyére kattan.

11) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót kézi működtetésű tűvédővel ellátott előretöltött fecskendővel?

Az Ön által használt előretöltött fecskendő rendelkezik egy kézi működtetésű tűvédő eszközzel, amely megvédi Önt a tűszúrásos sérülésektől. Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót

- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

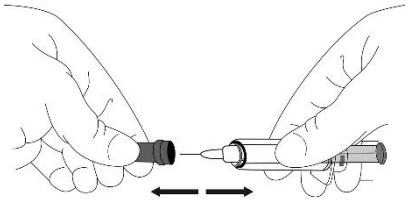
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

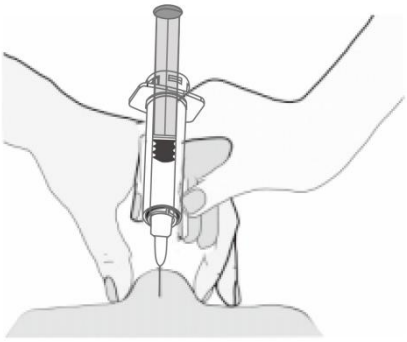


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

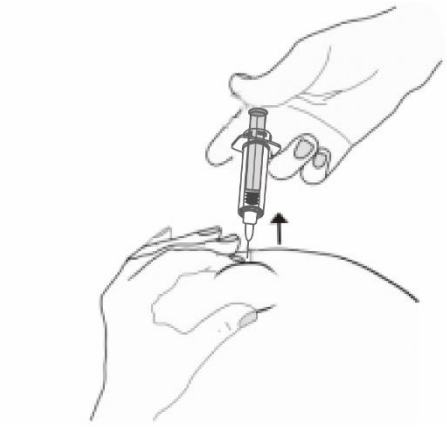
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



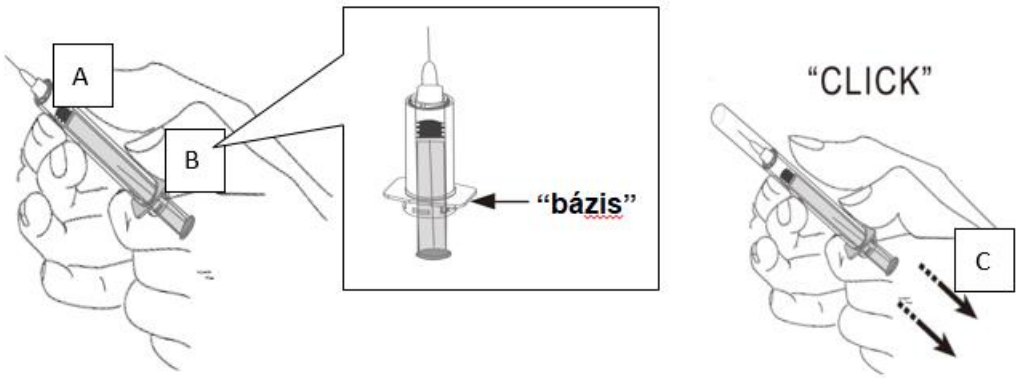
8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt. Tartsa benyomva a dugattyút!



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) Az injekció beadása után egyik kezével szorosan fogja meg a fecskendőtestet (A). A másik kezével fogja meg a fecskendő alapját, a „szárnyait” (B), és húzza meg az alapot, amíg kattanó hangot nem hall (C). Most a használt tű teljesen védett.



11) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)1077 XV Amszterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 15/09/2016
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 26/08/2021

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 8000 NE (80 mg)/0,8 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 000 NE/ml (100 mg/ml) oldatos injekció

Minden egyes előretöltött fecskendő 8000 NE anti-Xa aktivitású (amely megfelel 80 mg-nak) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 0,8 ml vizes oldatban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Az enoxaparin-nátrium biológiai eredetű anyag, sertés bélnyálkahártyából származó heparin-benzil-észter lúgos depolimerizációjával állítják elő.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben (injekció).

Tiszta, színtelen-halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Inhixa felnőttek számára javallt:

- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén, különös tekintettel az ortopédiai és általános sebészetre, beleértve a daganatok műtéti eltávolítását is.
- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére akut betegségben (mint pl. akut szívelégtelenség, légzési elégtelenség, súlyos fertőzések vagy rheumás megbetegedések) szenvedő belgyógyászati betegeknél, valamint a mobilitás korlátozása esetén, ami a vénás tromboembóliás szövődmény fokozott kockázatával jár.
- Mélyvénás trombózis (DVT) valamint tüdőembólia (PE) kezelésére, kivéve a valószínűleg trombolitikus kezelést vagy sebészeti beavatkozást igénylő tüdőembóliát.
- A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és a kiújulás megelőzése aktív daganatos betegeknél.
- Hemodialízis során a trombusképződés megelőzése az extrakorporális keringésben.
- Akut koronária szindróma:
    - Instabil angina és ST-elevációval nem járó akut miokardiális infarktus kezelése (NSTEMI), orális acetilszalicilsavval kombinálva.
    - ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus (STEMI) kezelésére, beleértve a gyógyszeres kezelésre szoruló vagy későbbi perkután koronária intervenciót (PCI) igénylő betegeket is.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén

A tromboembóliás szövődmény kialakulásának kockázata egyénileg felbecsülhető validált, kockázatbesorolási modell alapján.

- A tromboembólia szempontjából közepes rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 2000 NE (20 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában. A sebészeti beavatkozás előtt (2 órával a műtétet megelőzően) beadott 2000 NE (20 mg) enoxaparin-nátrium hatásosnak és biztonságosnak bizonyult közepes kockázatú műtéti beavatkozás esetén.
  A közepes kockázatú betegeknél az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama minimum 7-10 nap, függetlenült a klinikai állapot (pl. mobilitás) alakulásától. A profilaktikus kezelést mindaddig folytatni kell, amíg a beteg mobilitása jelentősen korlátozott.
- A tromboembólia szempontjából nagy rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában, amit lehetőleg a műtét előtt 12 órával kell elkezdeni. Amennyiben a műtét előtti 12 óránál korábban van szükség az enoxaparin-nátrium profilaktikus alkalmazására (pl. ortopéd sebészeti beavatkozásra váró magas rizikójú beteg esetében), az utolsó injekciót a műtét előtt legalább 12 órával kell beadni, és a kezelést a műtétet után 12 órával kell folytatni.
    - Nagyobb ortopéd sebészeti beavatkozáson áteső betegeknél kiterjesztett, legalább 5 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.
    - Hasi vagy kismedencei daganat műtéti eltávolításán áteső, vénás tromboembólia (VTE) szempontjából nagy rizikójú betegeknek meghosszabbított, legalább 4 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése belgyógyászati betegeknél
Az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután injekció formájában.
Az enoxaparin-nátrium kezelést legalább 6-14 napig kell folytatni a klinikai állapot javulásától (pl. mobilitás) függetlenül. A 14 napnál tovább tartó kezelés előnyét nem igazolták.

Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése
Az enoxaparin-nátrium sc. injekcióban adható naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) adagban, vagy naponta kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) adagban.
Az adagolást az orvosnak minden egyes beteg esetében egyénileg kell megállapítania, beleértve a tromboembólia és a vérzés kockázatának értékelését is. A naponta egyszer adandó 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) adagolási sémát szövődménymentes esetekben, a VTE kiújulásának szempontjából alacsony rizikójú betegnél kell alkalmazni. A naponta kétszer adandó 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) adagolási sémát kell alkalmazni minden más beteg esetében, például túlsúlyosaknál, a tünetekkel járó tüdőembóliában szenvedőknél, tumoros betegeknél, a visszatérő VTE-ben vagy proximális (vena iliaca) trombózisban szenvedő betegeknél.

Az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama átlagosan 10 nap. Orális antikoaguláns kezelést a megfelelő időpontban kell elkezdeni (lásd a "Váltás enoxaparin-kezelésről orális antikoagulánsra" alcímet a 4.2 pont végén).

A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és kiújulásának megelőzése során aktív daganatos betegeknél az orvosoknak gondosan értékelniük kell a tromboembólia és vérzés előfordulásának egyéni kockázatát.
Az ajánlott adag 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) naponta kétszer sc. injekció formájában 5-10 napig, majd ezt követően naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) sc. injekció formájában 6 hónapig. A folyamatos véralvadásgátló kezelés előnyeit 6 hónapos kezelés után újra kell értékelni.

Hemodialízis során trombusképződés megelőzésére
Az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg).
Vérzés szempontjából nagy rizikójú betegeknél az adagot 50 NE/ttkg (0,5 mg/kg)-ra kell csökkenteni kettős vaszkuláris bemenet esetén, vagy 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg)-ra egyszeres vaszkuláris bemenet esetén.

Hemodialízis során az enoxaparin-nátriumot a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a dialízis kezdetén. A fenti dózis általában 4 órás kezeléshez elegendő; amennyiben fibringyűrűk képződnének –

például az átlagosnál hosszabb kezelés után, további 50–100 NE/ttkg (0,5–1 mg/ttkg) adagot lehet beadni.

Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegekről, akiknél az enoxaparin-nátriumot megelőzésre vagy kezelésre alkalmazták, vagy azt hemodialízis közben adták be.

Akut koronária szindróma: instabil angina és NSTEMI kezelése és akut STEMI kezelése

- Instabil angina és NSTEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) 12 óránként sc. injekció formájában, egyidejű thrombocytaaggregáció-gátló kezeléssel. A kezelést a klinikai állapot stabilizálódásáig, de minimum 2 napig kell folytatni. A kezelés átlagos időtartama 2–8 nap.
  Amennyiben nem ellenjavallt, acetilszalicilsav alkalmazása javasolt valamennyi betegnél, *per os* adott 150–300 mg telítő adaggal (acetilszalicilsavval még nem kezelt betegeknél), majd a kezelési stratégiától függetlenül hosszú távon 75–325 mg/nap fenntartó adaggal.

- Akut STEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja egyszeri intravénás (iv.) bolus 3000 NE (30 mg) adagban plusz sc. egyetlen 100 NE/ttkg-os adag, amelyet további 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. adagok követnek 12 óránként (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 10 000 NE [100 mg-ot]). Ezzel párhuzamosan megfelelő thrombocytaaggregáció kezelést, pl. *per os* acetilszalicilsav adását kell elkezdeni (75-325 mg napi egyszeri adaggal), hacsak nem ellenjavallt. Az enoxaparin-kezelést 8 napig, vagy (ha az ennél korábban bekövetkezik) a kórházi elbocsátás időpontjáig kell fenntartani. Amikor trombolitikummal együtt alkalmazzák (fibrinspecifikus vagy nem fibrinspecifikus), az enoxaparint a fibrinolitikus terápia megkezdése előtti 15. perc és a megkezdése utáni 30. perc közötti intervallumban kell beadni.
  - A 75 éves és idősebb betegekre vonatkozó dózist lásd az „Idősek” bekezdésben.
  - Perkután koronária intervencióban (PCI) részesülő betegek esetén, amennyiben az utolsó enoxaparin-nátrium sc. injekció beadása a ballon felfújását megelőző 8 órán belül történt, nem szükséges újabb adag alkalmazása. Amennyiben az utolsó szubkután injekciót a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be, egyszeri iv. bólusban 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg) enoxaparin-nátrium alkalmazandó.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők
Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Idősek
A STEMI kivételével egyetlen javallat esetében sem szükséges az adag módosítása az időseknél, kivéve a vesekárosodásban szenvedő betegeket (lásd később, a „Vesekárosodás” alcím alatt és a 4.4 pontban).
Akut STEMI esetén a 75 éves és idősebb betegek kezelése esetén tilos kezdeti intravénás bólus injekciót alkalmazni. A kezelést 12 óránként alkalmazott 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg) sc. adaggal kell kezdeni (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 7500 NE-t (75 mg-ot). A további sc. injekciók adagja 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg).
A vesekárosodásban szenvedő idős betegekre vonatkozó dózist lásd később a „Vesekárosodás” cím alatt és a 4.4 pontban.

Májkárosodás
Májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.1 és 5.2 pontok), ezért ilyen betegek esetében óvatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás (lásd 4.4 és 5.2 pontok)

- Súlyos vesekárosodás

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre

adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Adagolási táblázat súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance [15-30] ml/perc) esetén:

Indikáció	Adagolás
Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése	2000 NE (20 mg) sc. naponta egyszer
Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. naponta egyszer
A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. naponta egyszer
Instabil angina és NSTEMI kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. naponta egyszer
Akut STEMI kezelése (75 év alatti betegek)	1 × 3000 NE (30 mg) iv. bólus, plusz 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc., majd 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. 24 óránként
Akut STEMI kezelése (75 év feletti betegek)	Nincs kezdeti iv. bólus, 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc., majd 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. 24 óránként

A javasolt adagmódosítások nem vonatkoznak a hemodialízis során történő alkalmazásra.

Közepes és enyhe fokú vesekárosodás
Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazva nem szükséges az adag módosítása, azonban gondos klinikai ellenőrzés ajánlott.

Az alkalmazás módja
Az Inhixa intramuszkuláris alkalmazása nem javallt, és ilyen módon nem adható.

Műtéti beavatkozást követő vénás tromboembóliás szövődmény profilaxisa, DVT és PE kezelése, aktív daganatos betegeknél a DVT és PE hosszú távú kezelésére, instabil angina és NSTEMI kezelése esetén az enoxaparin-nátrium kizárólag sc. injekció formájában adható.

- Akut STEMI indikációban a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, amelyet azonnal szubkután injekció követ.
- Hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére a dializáló kör artériás szárába adandó.

Az egyszer használatos, előretöltött fecskendő azonnali felhasználásra kész.

Az ampullák vagy a többadagos injekciós üvegek használatához tuberkulin fecskendő vagy ezzel egyenértékű mérőfecskendő alkalmazása javasolt a megfelelő mennyiségű gyógyszeradag felszívásához.

A sc. injekció beadásának módja

Az injekciót lehetőleg fekvő betegnek kell beadni.
Az enoxaparin-nátriumot mély szubkután injekcióként kell alkalmazni.

Előretöltött fecskendő használata esetén beadás előtt nem kell a levegőbuborékot eltávolítani a fecskendőből a gyógyszervesztés elkerülése érdekében. Ha a beadandó gyógyszermennyiséget a beteg testtömege alapján kell meghatározni, a kívánt mennyiség eléréséhez a beosztással ellátott, előretöltött fecskendőket kell használni. A fölösleges mennyiséget az injekció beadása előtt el kell távolítani. Kérjük vegye figyelembe, hogy bizonyos esetekben az adagot az előretöltött fecskendő beosztásával nem lehet pontosan beállítani, ilyenkor a beadandó térfogatot a hozzá közelebb eső beosztáshoz kell igazítani.

Az adagokat felváltva a hasfal bal, illetve a jobb anterolaterális vagy poszterolaterális régiójába adjuk.

Az injekciós tűt annak teljes hosszában kell beszúrni a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell. A beadás után az injekció helyét nem szabad dörzsölni.

Megjegyzés az automata biztonsági rendszerrel ellátott, előretöltött fecskendőkhöz: A biztonsági rendszer az injekció beadása végén aktiválódik (lásd a kezelési útmutatót a 6.6 pontban).

Ha az injekciót a beteg magának adja be, a betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a gyógyszer mellé adott betegtájékoztatóban leírt utasításokat kövesse.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén)

Akut STEMI esetén a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, melyet azonnal szubkután injekció követ.
Az intravénás injekcióhoz a többadagos injekciós üveg, és az előretöltött fecskendő egyaránt felhasználható.
Az enoxaparin-nátrium injekciót intravénásan kell alkalmazni. Nem szabad egyéb gyógyszerekkel keverni vagy együtt adni. Annak érdekében, hogy az enoxaparin-nátrium egyéb gyógyszerekkel a beadás során ne keveredjen, a biztosított vénát az enoxaparin-nátrium intravénás bólusának beadása előtt és után megfelelő mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal át kell mosni. Az enoxaparin-nátrium biztonságosan beadható normál 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal.

Kezdő 3000 NE (30 mg) bólus

A kezdő 3000 NE (30 mg) bólus beadásához az enoxaparin-nátrium mennyiségének méréséhez beosztással ellátott előretöltött fecskendő alkalmazásakor a felesleges mennyiséget el kell távolítani oly módon, hogy a fecskendőben kizárólag a 3000 NE (30 mg) beadandó adag maradjon. Ezt követően a 3000 NE (30 mg) adag közvetlenül injektálható a vénába.

Kiegészítő bólus PCI esetén, amennyiben az utolsó sc. alkalmazás több mint 8 órával a ballon felfújása előtt történt

Perkután koronária intervencióval (PCI) kezelt betegeknél további egyszeri 30 NE/ttkg-os (0,3 mg/ttkg) adagot kell alkalmazni, ha az utolsó sc. alkalmazás a ballon felfújását megelőző 8 órán túl történt.

A beadandó kis mennyiségű adag pontos kiméréséhez a gyógyszert javasolt 300 NE/ml (3 mg/ml)-re hígítani.
A 300 NE/ml (3 mg/ml) oldat eléréséhez egy 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendőt, és egy 50 ml-es infúziós tasakot (azaz vagy injekcióhoz való 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot, vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldatot) kell felhasználni a következők szerint:
Az infúziós tasakból egy fecskendő segítségével távolítsunk el 30 ml folyadékot, és ezt semmisítsük meg. A 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendő teljes hatóanyagmennyiségét fecskendezzük be az infúziós tasakban maradt 20 ml folyadékba. Óvatosan rázzuk össze a tasak tartalmát. A hígított oldatból egy fecskendő segítségével szívjuk fel a vénásan alkalmazni kívánt adagot.

A hígított oldatból beadandó mennyiség kiszámításához a következő képletet kell alkalmazni: [hígított oldat mennyisége (ml) = beteg testtömege (ttkg) × 0,1], vagy az alábbi táblázat szerint kell eljárni. A hígított oldat elkészítése közvetlenül a felhasználás előtt javasolt.

Iv. infúzióban beadandó mennyiség a 300 NE/ml (3 mg/ml) koncentrációra történt hígítást követően

Testtömeg	**Szükséges adag 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg)**		**A végső 300 NE (3 mg/ml) koncentrációjú hígításból beadandó mennyiség**
[ttkg]	**NE**	**[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

Artériás szárba adagolt injekció

Az enoxaparin-nátrium injekciót a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a trombusképződés megelőzésére az extracorporalis rendszerben.

Váltás enoxaparin-nátriumról orális antikoagulánsra

Váltás az enoxaparin-nátrium és K-vitamin antagonisták (Vitamin K antagonist-VKA) között
Fokozott klinikai monitorozás és laboratóriumi vizsgálatok végzése [prothrombin idő meghatározása Nemzetközi Normalizált Ráta (International Normalized Ratio =INR) alapján] szükséges a VKA hatásának követése érdekében.
Mivel a VKA maximális hatását bizonyos idő eltelte után fejti ki, az enoxaparin-nátrium kezelést változatlan dózisban addig kell folytatni, amíg az INR érték az indikációnak megfelelő terápiás tartományban marad két egymást követő vizsgálatban során.
A VKA kezelésben részesülő betegeknél, a VKA szedését abba kell hagyni, és az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor az INR érték a terápiás tartomány alá esik.

Váltás enoxaparin-nátrium és közvetlenül szájon át alkalmazandó antikoaguláns (direct oral anticoagulant-DOAC) között

Az enoxaparin-nátriummal kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium leállítása után a DOAC adagolását 0–2 órával előbb kezdjük meg, mint esedékes lenne a következő enoxaparin-nátrium adag. Ez megfelel a DOAC alkalmazási előírásának.
DOAC-vel kezelt betegnél az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor a DOAC soron következő adagját venné be a beteg.

Epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció során történő alkalmazás

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a neurológiai státusz körültekintő ellenőrzése szükséges az esetleges neuraxiális haematomák kialakulásának kockázatát illetően. (lásd 4.4 pont).

- *Megelőzés esetén alkalmazott dózisok*
  A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium megelőzésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 12 órának kell eltelnie.
  Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 12 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.
  Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 24 óra kihagyása.
  Neuraxiális anesztéziával a 2 órás preoperatív enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagolás megkezdése nem kompatibilis.

- *Kezelésre alkalmazott dózisok*
  A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium kezelésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 24 órának kell eltelnie (lásd továbbá a 4.3 pontot).
  Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 24 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.
  Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 48 óra kihagyása.
  Azoknál a betegeknél, akik az enoxaparin-nátriumot naponta két részletben kapják (tehát 75 NE/ttkg [0,75 mg/ttkg] napi 2-szer vagy 100 NE/ttkg [1 mg/ttkg] napi 2-szer, a második enoxaparin-nátrium adagot ki kell hagyni annak érdekében, hogy a katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig elegendő idő teljen el.

Az anti-Xa-szintek ezekben az időpontokban még mindig mérhetők, és a neuraxiális hematóma elkerülése késleltetett behelyezés/eltávolítás esetén sem garantált.
Hasonlóképpen, legalább 4 órának kell eltelnie az enoxaparin-nátrium következő dózisának beadása előtt a spinális/epidurális lumbálpunkció vagy a katéter eltávolítását követően az előny-kockázat mérlegelése alapján, figyelembe véve mind a trombózis, mind a vérzés kialakulásának kockázatát az adott beavatkozással, és a betegnél fennálló kockázati tényezőkkel összefüggésében.

4.3 Ellenjavallatok

Az enoxaparin-nátrium ellenjavallt az alábbi kórképekben:

- Enoxaparin-nátriummal, heparinnal vagy származékaival – ideértve a többi kis molekulatömegű heparinokat (LMWH) – vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szemben fennálló túlérzékenység;
- Immun-mediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán; vagy keringő antitestek jelenléte (lásd 4.4 pont);
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés és haemorrhagia nagyfokú kockázatával járó állapotok, ideértve a közelmúltban lezajlott haemorrhagiás stroke-ot, gasztrointesztinális fekélyt, vérzés nagyfokú kockázatával járó rosszindulatú daganatok jelenlétét, közelmúltban végzett agy-, gerinc vagy szemészeti műtétet, ismert vagy feltételezett nyelőcsővarixokat, arteriovenosus malformációkat, éraneurizmákat, illetve a nagyobb intraspinális vagy intracerebrális vaszkuláris deformitásokat;

- Spinális vagy epidurális anesztézia vagy helyi-regionális érzéstelenítés, amennyiben az enoxaparin-nátriumot az előző 24 óra folyamán alkalmazták (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

Az LMWH-k biológiai gyógyszerek. A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Általános megjegyzések

Az enoxaparin-nátrium nem váltható fel (egységre azonos mennyiségben) más kis molekulatömegű heparinokkal (LMWH). Ezek a termékek eltérnek a gyártási folyamatuk, molekulasúlyuk, specifikus anti-Xa- és anti-IIa-aktivitásuk, egységeik, adagolásuk, továbbá klinikai hatékonyságuk és biztonságosságuk szempontjából. Ez farmakokinetikai és ezzel összefüggő biológiai aktivitásbeli különbségeket eredményez (pl. antitrombin-hatás és trombocita-interakciók). Ezért alkalmazásukkor különös figyelem szükséges és minden egyes készítmény esetében elengedhetetlen a saját alkalmazási előírásuk utasításainak betartása.

HIT az anamnézisben (>100 nap)

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása ellenjavallt az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán szereplő immunmediált HIT vagy a vérben kimutatható antitestek jelenléte esetén (lásd 4.3 pont). Keringő antitestek még néhány év elteltével is jelen lehetnek a szervezetben.
Különös óvatossággal kell eljárni az enoxaparin-nátrium alkalmazásakor olyan betegek esetén, akiknél a kórtörténetben 100 napon túli HIT szerepel keringő antitestek jelenléte nélkül. Az enoxaparin-nátrium ilyen esetekben történő alkalmazásáról kizárólag az előny/kockázat gondos mérlegelése, és egyéb alternatív nem heparin terápiák (pl. danaparoid-nátrium vagy lepirudin) megfontolását követően lehet dönteni.

A trombocitaszám monitorozása

A 80 G/l alatti trombocitaszámú daganatos betegeknél a véralvadásgátló kezelés egyedi alapon mérlegelendő, és szoros monitorozás javasolt.

Az antitestmediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) kockázata szintén fennáll a kis molekulatömegű heparinoknál. Ha trombocitopénia lép fel, akkor az általában az enoxaparin-nátrium kezelés megkezdését követő 5. és 21. nap között jelentkezik.
A HIT kockázata nagyobb a posztoperatív betegek esetében, különösen szívműtétet követően, illetve daganatos betegeknél.
Ezért szükséges a trombocitaszám ellenőrzése az enoxaparin-kezelés elkezdése előtt, majd rendszeresen a kezelés időtartama alatt.
Amennyiben a klinikai tünetek HIT-re utalnak (artériás és/vagy vénás tromboembólia bármilyen új epizódja, az injekció beadásának helyén fellépő bármilyen fájdalmas bőrelváltozás, a kezelés során fellépő bármilyen allergiás vagy anafilaktoid reakció), a trombocitaszámot ellenőrizni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ilyen tünetek előfordulhatnak, és észlelésük esetén értesítsék háziorvosukat.
A gyakorlatban, amennyiben megerősítést nyer a trombocitaszám jelentős csökkenése (a kezdeti érték 30-50%-a), az enoxaparin-nátrium kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget egyéb alternatív, nem heparin típusú antikoaguláns kezelésre kell átállítani.

Vérzések

A többi véralvadásgátlóhoz hasonlóan, az enoxaparin-kezelés során is bárhol a szervezetben kialakulhat vérzés. Kialakulásakor fel kell deríteni a vérzés helyét és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Az enoxaparin-nátriumot – a többi antikoaguláns kezeléssel megegyezően–óvatosan kell alkalmazni a fokozott vérzési veszéllyel járó állapotokban, mint pl.
– a haemostasis zavara,
– peptikus fekély az anamnézisben,
– a közelmúltban zajlott ischaemiás stroke,
– súlyos artériás hipertónia,
– a közelmúltban keletkezett diabéteszes retinopátia,
– idegsebészeti beavatkozás vagy szemműtét a közelmúltban,
– a hemosztázisra ható gyógyszerek párhuzamos alkalmazása (ld. 4.5 pont),

Laboratóriumi vizsgálatok

A vénás tromboembólia megelőzésére alkalmazott enoxaparin dózis nem befolyásolja szignifikánsan a vérzési időt, az alvadási paramétereket, és nem hat a trombocitaaggregációra, illetve a fibrinogén-trombocita kötődésre sem.
Magasabb dózisok esetén előfordulhat az aktivált parciális tromboplasztinidő (aPTI) és az aktivált alvadási idő (aCT) növekedése. Az aPTI és az aCT növekedése nem mutat lineáris összefüggést az enoxaparin antitrombotikus hatásának fokozódásával és ezért nem alkalmas az enoxaparin hatásának követésére.

Spinális/epidurális anaesthesia vagy lumbálpunkció

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció nem hajtható végre az enoxaparin-nátrium terápiás adagjainak alkalmazását követő 24 órán belül (lásd még 4.3 pont).
Enoxaparin injekció és spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció együttes alkalmazása esetén neuraxiális hematóma eseteit jelentették, amelyek tartós vagy maradandó bénuláshoz vezethetnek. Ezen esetek ritkák az enoxaparin-nátrium napi egyszeri 4000 NE (40 mg) vagy ennél kisebb dózisának alkalmazásakor.
A hematóma kialakulásának nagyobb a kockázata operációt követően bennmaradó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló egyéb gyógyszerek (pl. nem-szteroid gyulladásgátlók) egyidejű alkalmazásakor, illetve traumás vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén, vagy az anamnézisben szereplő gerincműtét, illetve gerincdeformitás esetén.

Az epidurális vagy spinális altatás/érzéstelenítés, illetve lumbálpunkció és az enoxaparin-kezelés együttes alkalmazásából fakadó vérzési kockázat csökkentése érdekében az enoxaparin farmakokinetikai profilját minden esetben figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont). A katéter behelyezését vagy eltávolítását, illetve a lumbálpunkciót legjobb akkor elvégezni, amikor az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatása még gyenge. Azonban a pontos időzítés – amikor kialakul az adott betegnél a kellően alacsony antikoaguláns hatás – nem ismert. Külön figyelmet igényelnek azok a betegek, akiknél a kreatinin-clearance 15–30 ml/perc, mivel az enoxaparin eliminációs ideje ezeknél a betegeknél jóval hosszabb (lásd 4.2 pont).
Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a beteg gyakori ellenőrzése szükséges az esetleges neurológiai károsodás bármilyen jelének vagy tüneteinek észlelése érdekében, amilyen például a középvonalbeli hátfájás, a szenzoros és motoros kiesések (zsibbadás és gyengeség az alsó végtagokban), bél- és/vagy hólyagműködési zavarok. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a fenti jelek vagy tünetek bármelyikének észlelését azonnal jelezzék. Spinális hematóma tüneteinek gyanúja esetén sürgősen meg kell állapítani a diagnózist és a gerincvelői dekompressziót is magában foglaló kezelésre van szükség, bár előfordulhat, hogy a kezelés nem előzi meg vagy fordítja vissza a neurológiai következményeket.

Bőrnekrózis / cutan vasculitis

Bőrnekrózist és cutan vasculitist jelentettek LMWH-k alkalmazásával kapcsolatban. Ezen tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni.

Perkután koronária revaszkularizáció

Instabil angina, NSTEMI és STEMI kezelése miatt végzett koronária intervenció után – a vérzés kockázatának minimalizálása érdekében – az enoxaparin adagok beadásánál pontosan be kell tartani az adagolási időközöket. A PCI-t követően fontos a megfelelő vérzéscsillapítás biztosítása a beadás helyén is. Amennyiben záró eszközt alkalmaznak a vezetőkanül azonnal eltávolítható. Amennyiben manuális kompressziós módszert alkalmaznak, a vezetőkanül 6 órával az utolsó iv./sc. enoxaparin-nátrium adag beadását követően távolítható el. Amennyiben az enoxaparin-nátrium kezelés tovább folytatódik, a soron következő adagot a vezetőkanül eltávolítását követően 6-8 órával lehet beadni. Figyelni kell a vérzés vagy hematóma kialakulásának jeleit a beavatkozás helyén.

Akut infektív endocarditis

A heparin alkalmazása általában nem ajánlott akut infektív endocarditisben szenvedő betegek esetében a cerebrális vérzés kockázata miatt. Amennyiben az enoxaparin használata feltétlenül szükséges, arról kizárólag az egyéni előny–kockázat arány gondos mérlegelését követően lehet dönteni.

Mechanikus műbillentyű

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező betegeknél nem vizsgálták megfelelően az enoxaparin-nátriummal végzett tromboprofilaxist. A műbillentyű-trombózis izolált eseteiről beszámoltak mechanikus műbillentyűvel élő betegeknél, akik tromboprofilaxis céljából enoxaparin-nátriumot kaptak. Az adatok értékelését számos zavaró tényező (többek között az alapbetegség, illetve a klinikai adatok hiányosságai) korlátozza. Az esetek egy részében terhes anyáról volt szó, akiknél a trombózis az anya és a magzat halálát okozta.

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők

Az enoxaparin-nátrium mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők tromboprofilaxisát nem vizsgálták még megfelelően. Egy klinikai vizsgálatban, ahol a tromboembólia kockázatának csökkentésére mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél alkalmaztak enoxaparin-nátriumot 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) dózisban naponta kétszer, 8 nő közül 2-nél alakult ki vérrögösödés, ami a szívbillentyű elzáródásához, továbbá az anya és a magzat halálozáshoz vezetett. Forgalomba hozatal utáni időszakban szívbillentyű trombózis izolált eseteiről számoltak be enoxaparin-nátriumot kapó terhes nők esetében. Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél magasabb lehet a tromboembólia kialakulásának kockázata.

Idősek

Nem kell fokozott vérzésveszéllyel számolni profilaktikus dózisok alkalmazása esetén. Időseknél, különösen a ≥ 80 éveseknél, a terápiás dózistartományban adott heparin növeli a vérzéses komplikációk kockázatát. A 75 évnél idősebb, STEMI-vel kezelt betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt és megfontolandó a dózis csökkentése (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél növekszik az enoxaparin-nátrium expozíciója, ami fokozza a vérzés kockázatát. Ezeknél a betegeknél fokozott klinikai ellenőrzés ajánlott, és az anti-Xa aktivitás biológiai monitorozása megfontolandó (lásd 4.2 és 5.2 pont).
Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.
Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-30 ml/perc), az enoxaparin-nátrium jelentősen megnövekvő expozíciója miatt, terápiás és profilaktikus dózisban egyaránt az adag módosítása javasolt (lásd 4.2 pont).

Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása.

Májkárosodás

Az enoxaparin-nátriumot óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt. Az anti-Xa szintek monitorozásán alapuló dózismódosítás májcirrózisban szenvedő betegek esetében megtévesztő, ezért nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Kis testtömeg

Kis testtömegű nőknél (<45 ttkg), illetve férfiaknál (<57 ttkg) a profilaktikus (nem a testtömeg alapján kiszámolt) dózisok alkalmazásakor fokozott az enoxaparin-nátrium expozíció, ezért fokozott a vérzés kockázata. Ezért az ilyen betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt. (lásd 5.2 pont).

Túlsúlyos betegek

Túlsúlyos betegek esetében nagyobb a tromboembólia kialakulásának kockázata. A profilaktikus dózisok hatásosságát és biztonságosságát túlsúlyos betegek esetében (BMI > 30 ttkg/m^2) még nem határozták meg teljes mértékben, így a dózismódosításra vonatkozóan nincs megállapodás. Ezeket a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a tromboembólia jeleinek és tüneteinek kialakulása tekintetében.

Hyperkalaemia
A heparinok elnyomhatják az aldoszteron mellékvesebeli termelődését, ami hyperkalaemia kialakulásához vezet (lásd 4.8 pont), különösen diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, már fennálló metabolikus acidózis, esetén, illetve olyan gyógyszer szedésekor, amelyek ismerten növelik a káliumszintet (lásd 4.5 pont). A vér káliumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, különösen a kockázatnak kitett betegek esetében.

Nátrium-tartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Akut generalizált exanthemás pustulosis

Az akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP) ismeretlen gyakorisággal jelentették az enoxaparin-kezeléssel összefüggésben. A betegeket a gyógyszer felírásakor tájékoztatni kell a jelekről és tünetekről, és szorosan monitorozni kell a bőrreakciókat. Ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelentkezése esetén, az enoxaparint azonnal le kell állítani, és alternatív kezelést kell mérlegelni (adott esetben).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Együttes alkalmazása nem javasolt

Hemosztázist befolyásoló gyógyszerek (lásd 4.4 pont)

Egyes szerek alkalmazását, amelyek hatással vannak a hemosztázisra – hacsak alkalmazásuk nem nélkülözhetetlen – az enoxaparin-nátrium-kezelés előtt abba kell hagyni. Ha a kombináció indokolt, az enoxaparin-nátriumot gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett kell alkalmazni. Ilyen gyógyszerek lehetnek:

- Szisztémásan alkalmazott szalicilátok, gyulladáscsökkentő adagban alkalmazott acetilszalicilsav, továbbá NSAID-k beleértve a ketorolakot is,
- Egyéb trombolitikumok (pl. altepláz, retepláz, sztreptokináz, tenektepláz, urokináz) és antikoagulánsok (lásd 4.2 pont).

Együttes alkalmazása óvatosságot igényel

Az alábbi gyógyszerek óvatossággal adhatók együtt az enoxaparin-nátriummal:

- *Hemosztázisra ható egyéb gyógyszerek, például:*
  - Trombocitaaggregáció-gátló szerek, ideértve az acetilszalicilsavat trombocitaaggregáció-gátló adagban (kardioprotekció), klopidogrel, tiklopidin, és akut koronária szindróma javallatban alkalmazott glükoprotein IIb/IIIa antagonisták (a vérzés kockázata miatt),
  - Dextran 40,
  - szisztémásan alkalmazott glükokortikoidok.

- *Káliumszintet növelő gyógyszerek:*

A káliumszintet növelő gyógyszerek óvatosan alkalmazhatók enoxaparin-nátriummal párhuzamosan gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett (lásd 4.4 és 4.8 pontok).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Humán alkalmazás esetében nem bizonyított, hogy az enoxaparin átjut a placentán a terhesség második és a harmadik trimeszterében. Az első trimeszterre vonatkozóan nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok nem mutattak semmiféle fötotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot (lásd 5.3 pont). Állatkísérletek adatai szerint az enoxaparin csekély mértékben jut át a placentán.
Az enoxaparin-nátrium terhességben kizárólag akkor alkalmazható, ha azt az orvos elengedhetetlenül szükségesnek ítéli.

Az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő terhes nők gondos monitorozása szükséges a vérzés kialakulása vagy a fokozott antikoaguláció szempontjából, és figyelmeztetni kell a vérzések kialakulásának kockázatára. Általánosságban, a rendelkezésre álló adatok nem utalnak a vérzések, trombocitopénia vagy oszteoporózis kialakulásának fokozott kockázatára a mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők esetében a nem terhes nők csoportjához képest (lásd 4.4 pont).

Tervezett epidurális anesztézia esetén a beavatkozást megelőzően az enoxaparin-nátrium kezelés abbahagyása javasolt (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az enoxaparin változatlan formában kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Laktáló patkányokban az enoxaparin és metabolitjainak koncentrációja az anyatejben igen alacsony.
Az enoxaparin-nátrium *per os* felszívódása valószínűtlen. Az Inhixa szoptatás alatt alkalmazható.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az állatkísérletek nem mutattak semmilyen termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az enoxaparin-nátrium nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az enoxaparin-nátrium hatásait klinikai vizsgálataiba több mint 15 000 beteget vontak be, köztük 1776 beteget DVT profilaxisa céljából kezeltek ortopédiai vagy hasi műtétet követően tromboembóliás szövődmény kockázata miatt; 1169 beteget DVT profilaxisa céljából akut belgyógyászati betegség kapcsán nagymértékben korlátozott mobilitás miatt; 559 beteget tüdőembóliával kísért vagy nem kísért mélyvénás trombózis kezelése céljából; 1578 beteget instabil angina vagy Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése céljából; 10 176 beteget akut STEMI kezelése céljából.
Az enoxaparin-nátrium adagolási módja az indikációktól függően eltérő volt ezekben a klinikai vizsgálatokban. Az enoxaparin-nátrium dózisa a DVT megelőzésére műtétet követően vagy akut betegségben szenvedő, nagymértékben immobilizált páciensek esetében 4,000 NE (40 mg) volt naponta egyszer, sc. injekció formájában alkalmazva. Pulmonális embóliával (PE) vagy anélkül jelentkező DVT esetén a páciensek 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) dózisú, vagy napi egyszeri alkalommal 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) dózisú enoxaparin-nátrium-kezelésben részesültek sc. injekció formájában. A klinikai vizsgálatokban instabil angina és Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése esetén az alkalmazott dózis 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) volt sc. injekció formájában, továbbá akut STEMI- esetében az enoxaparin-nátrium adagja 3000 NE (30 mg) iv. bólust követően 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) volt sc. alkalmazva, 12 óránként.

A klinikai vizsgálatok során a vérzések, a trombocitopenia, és a trombocitózis volt a leggyakrabban jelentett reakció (lásd 4.4 pont és alább “A kiválasztott mellékhatások leírása” részt).

Az enoxaparin biztonságossági profilja aktív daganatos betegeknél a DVT és PE hosszú távú kezelésére, hasonló a DVT és PE kezelése indikációban megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Az enoxaparin-kezeléssel összefüggésben akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP) jelentkezéséről számoltak be (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Azokat a nemkívánatos hatásokat, amelyekről a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal utáni időszakban számoltak be, a *jel jelzi.
Ezek a következő gyakoriságok szerint fordultak elő: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100–<1/10); nem gyakori (≥ 1/1000–<1/100); ritka (≥1/10 000–<1/1000); nagyon ritka (<1/10 000), vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg). A szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek
- Gyakori: Vérzés, vérzés okozta anémia*, trombocitopénia, trombocitózis.
- Ritka: Eozinofilia*
- Ritka: Trombózissal járó immunoallergiás trombocitopénia néhány esetben a trombózis szövődményeként szervi infarktus vagy végtagi ischaemia jelentkezett (lásd 4.4 pont).

Immunrendszeri betegségek
- Gyakori: Allergiás reakció
- Ritka: Anafilaxiás/anafilaktoid reakciók, beleértve a sokkot is *

Idegrendszeri betegségek és tünetek
- Gyakori: Fejfájás*

Érbetegségek és tünetek
- Ritka: Spinális hematóma* (vagy neuraxiális hematóma). Ezek az események változó mértékű neurológiai károsodást eredményeztek, beleértve a tartós vagy maradandó bénulást (lásd 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek
- Nagyon gyakori: Májenzimszint-emelkedés (főleg transzaminázok , a normál értékek felső határának >3-szorosa)
- Nem gyakori: Hepatocelluláris májkárosodás *,

- Ritka: Koleszt atikus májkárosodás *

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei
- Gyakori: Urtikária, pruritusz, eritéma
- Nem gyakori: Bullózus dermatitisz
- Ritka: Alopécia*
- Ritka: Cutan vasculitis*, bőrnekrózis* általában az injekció helyén fordul elő (ezeket a bőrjelenségeket általában purpura vagy infiltrálódó és fájdalmas eritemotózus plakkok megjelenése előzi meg).
  Csomók az injekció beadásának helyén * (gyulladásos csomók, melyek nem enoxaparin-tartalmú cisztikus képződmények). Ezek néhány nap alatt felszívódnak és nem teszik szükségessé a kezelés felfüggesztését.
- Nem ismert: Akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP)

A csont- és izomrendszer valamint a kötőszövet betegségei és tünetei
- Ritka: Oszteoporózis* hosszú távú (3 hónapnál tovább tartó) kezelést követően

Általános tünetek, és az alkalmazás helyén fellépő reakciók
- Gyakori: Az injekció beadásának helyén jelentkező hematóma, fájdalom és egyéb reakciók (például ödéma, vérzés, hiperszenzitivitás, gyulladás, csomó, fájdalom vagy reakció)
- Nem gyakori: Lokális irritáció; bőrnekrózis az injekció beadásának helyén

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei
- Ritka: Hyperkalaemia*(lásd 4.4 és 4.5 pontok)

A kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzések
Ezek közé tartoztak a súlyos vérzések, amelyeket a betegek mintegy 4,2%-ánál jelentettek (sebészeti beavatkozáson átesett betegek). Ezek közül némelyik halálos kimenetelű volt. A sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél a vérzéses szövődményeket akkor sorolták a súlyos kategóriába, (1) ha a vérzés jelentős klinikai következménnyel járt, vagy ha (2) $\geq$ 2 g/dl hemoglobinszint-csökkenés következett be, illetve 2 vagy több egység vérkészítmény transzfúziója vált szükségessé. A retroperitoneális és intrakraniális vérzéseket mindig a súlyos kategóriába sorolták.
A többi antikoaguláns szerhez hasonlóan, bizonyos kockázati tényezők egyidejű fennállása esetén vérzés jelentkezhet. Ezek közé sorolhatók: vérzésre hajlamosító organikus léziók, invazív beavatkozások vagy egyéb hemosztázisra ható gyógyszerek egyidejű alkalmazása (lásd a 4.4 és 4.5 pont alatt).

MedDRA szervrend-szerek szerinti osztályozás	**Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél**	**Profilaxis belgyógyászati betegeknél**	**Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül**	**A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél**	**Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése**	**Akut STEMI kezelése**
Vérképző-szervi és nyirokrend-	*Nagyon gyakori:* Vérzés [a]	*Gyakori:* Vérzés [a]	*Nagyon gyakori:* Vérzés [a]	*Gyakori* [b]*:* **Vérzés**	*Gyakori:* Vérzés [a]	*Gyakori:* Vérzés [a]

szeri betegségek	*Ritka:* Retro-peritoneális vérzés		*Nem gyakori:* Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés		*Ritka:* Retro-peritoneális vérzés	*Nem gyakori:* Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés

[α] például hematóma, nem a beadás helyén jelentkező véraláfutás, sebhematóma, hematúria, orrvérzés és emésztőrendszeri vérzés.
[b]: a gyakoriság egy 3526 beteget magában foglaló regiszterrel végzett retrospektív vizsgálaton alapul (lásd 5.1 pont)

Trombocitopénia és trombocitózis (Lásd 4.4 pont: A trombocitaszám monitorozása)

MedDRA szerv-rendszerek szerinti osztályozás	**Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél**	**Profilaxis belgyógyászati betegeknél**	**Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül**	**A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél**	**Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése**	**Akut STEMI kezelése**
Vérképző-szervi és nyirokrendszeri betegségek	*Nagyon gyakori:* Trombocitózis [ß]	*Nem gyakori:* Trombocito-pénia	*Nagyon gyakori:* Trombocitózis [ß]	*Nem ismert:* Trombocitopénia	*Nem gyakori:* Trombocito-pénia	*Gyakori:* Trombocitózis[ß] Trombocito-pénia
	Gyakori: Trombocitopénia		*Gyakori:* Trombocitopénia			*Nagyon ritka:* Immun-allergiás trombocitopénia

[ß] emelkedett vérlemezkeszám: > 400 G/l

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Jelek és tünetek

Az enoxaparin-nátrium esetleges túladagolása intravénás, extrakorporális vagy szubkután alkalmazást követően vérzéses szövődményekhez vezethet. *Per os* alkalmazva még nagy adag esetén sem valószínű, hogy az enoxaparin-nátrium felszívódik.

Kezelés

Az antikoaguláns hatás nagymértékben közömbösíthető intravénásan alkalmazott, lassú protamin injekcióval. A protamin adagja a beadott enoxaparin-nátrium mennyiségétől függ, 1 mg protamin 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatását közömbösíti, amennyiben az enoxaparin alkalmazása 8 órán belül történt. Amennyiben több, mint 8 óra telt el az enoxaparin alkalmazása óta, vagy ha úgy határoznak, hogy egy második adag protamin adása szükséges, akkor infúzió formájában 0,5 mg protamin adható minden 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium közömbösítésére. 12 órával az enoxaparin-nátrium injekciót követően nem szükséges a protamint alkalmazni. Azonban még nagy dózisú protaminnal sem közömbösíthető teljesen az enoxaparin anti-Xa aktivitása (legfeljebb 60%-ban) (lásd a protamin sók alkalmazására vonatkozó utasításokat).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antitrombotikus gyógyszerek, heparin csoport. ATC kód: B01A B05

Az Inhixa hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (http://www.ema.europa.eu) érhető el.

Farmakodinámiás hatások

Az enoxaparin alacsony, hozzávetőlegesen 4500 dalton molekulatömegű heparin, amelyben szétválik a standard heparin antitrombotikus és antikoaguláns hatása. A hatóanyag egy nátriumsó.

In vitro tisztított rendszerben az enoxaparin-nátriumnak erős anti-Xa aktivitása (körülbelül 100 NE/mg) és gyenge anti-Iia- vagy antitrombin-aktivitása (körülbelül 28 NE/mg) van; ezek aránya 3,6. Ezek az antikoaguláns hatások antitrombin- III (ATIII) által mediáltak és emberben antitrombotikus aktivitást eredményeznek.

Az anti-Xa/Iia aktivitáson túl az enoxaparin-nátrium további antitrombotikus és gyulladásgátló tulajdonságait azonosították egészséges vizsgálati alanyokban és betegekben, valamint nem klinikai modellekben. Ezek közé a tulajdonságok közé sorolható egyéb véralvadási faktorok, mint pl. a VIIa faktor ATIII függő gátlása, az endogén Szöveti Faktor Útvonal Inhibitor (TFPI) felszabadulásának serkentése, valamint a von Willebrand faktor (vWF) vaszkuláris endotélből a vérkeringésbe történő felszabadulásának csökkentése. Ezek a faktorok ismerten hozzájárulnak az enoxaparin-nátrium teljes antitrombotikus hatásához.
Megelőző terápiaként alkalmazva az enoxaparin-nátrium nem módosítja szignifikáns mértékben az aPTI-t. Kuratív terápiaként alkalmazva a maximális hatás elérésekor aPTI a kontroll idő 1,5-2,2-szeresére növekedhet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Vénás tromboembóliás esemény (VTE) megelőzése műtét kapcsán

A VTE kiterjesztett profilaxisa ortopédiai műtétet követően
VTE kiterjesztett profilaxisában végzett kettős vak vizsgálatban, amelyben 179, VTE-vel előzőleg nem kezelt, csípőprotézis-műtéten átesett beteg vett részt, és a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=90), vagy placebót (n=89) kaptak. A mélyvénás trombózis (DVT) incidenciája a kiterjesztett profilaxis során szignifikánsan alacsonyabb volt az enoxaparin-nátrium esetében a placebohoz képest. Nem számoltak be tüdőembólia előfordulásáról, és nem jelentkezett jelentős vérzés.
A hatásosságra vonatkozó adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	**Placebo naponta egyszer, sc. n (%)**
Kiterjesztett profilaxisban részesült összes beteg	90 (100)	89 (100)
Összes VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Összes DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximális DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p-érték vs placebo=0,008 #p-érték vs placebo=0,537		

Egy másik kettős vak vizsgálatban, amelyet 262, VTE-vel nem érintett, csípőprotézis műtéten átesett beteg részvételével végeztek, és ahol a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=131), vagy placebót (n=131) kaptak. A VTE incidenciája az első vizsgálathoz hasonlóan szignifikánsan alacsonyabb volt a kiterjesztett profilaxis során az enoxaparin-nátrium csoportban, mint a placebocsoportban mind az összesített VTE (enoxaparin-nátrium: 21 [16%], illetve placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), mind a proximális DVT (enoxaparin-nátrium: 8 [6,1%], illetve placebo: 28 [21,4%]; p=<0,001) tekintetében. A jelentős vérzések tekintetében nem mutatkozott eltérés az enoxaparin-nátriumot és a placebót kapó csoport között.

- *A mélyvénás trombózis (DVT) kiterjesztett profilaxisa onkológiai műtét kapcsán*

Egy kettős vak, multicentrikus vizsgálatban az enoxaparin-nátrium négy hétig, illetve egy hétig alkalmazott profilaktikus adagjának hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze 332 olyan betegnél, akiknél hasi vagy medenceűri daganat eltávolítására elektív műtétet hajtottak végre. A betegek 6–10 napig naponta kaptak enoxaparin-nátriumot (4000 NE (40 mg)sc.), majd véletlen besorolás alapján újabb 21 napig kaptak enoxaparin-nátriumot, vagy placebót. Kétoldali venográfiát végeztek a 25. és a 31. nap között, illetve korábban, ha a vénás tromboembólia tüneteit észlelték. A betegeket három hónapig követték. A hasi vagy medencei daganat műtétjét követően az négyhetes enoxaparin-nátrium profilaxis szignifikánsan csökkentette a venográfiával kimutatott trombózis incidenciáját az egyhetes enoxaparin-nátrium profilaxishoz képest. A kettős vak fázis végén a vénás tromboembólia előfordulási aránya 12,0% (n=20) volt a placebocsoportban, illetve 4,8% (n=8) az enoxaparin-nátriumot csoportban; p=0,02. Ez a különbség három hónap elteltével is fennállt (13,8% szemben az 5,5%-kal [n=23 versus 9], p=0,01). A vérzés vagy egyéb szövődmények tekintetében nem jelentkeztek különbségek sem a kettős vak, sem a követéses fázisban.

Vénás tromboembólia megelőzése akut belgyógyászati betegség miatt várhatóan csökkent mobilitású betegeknél

Egy kettős vak, multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban naponta egyszer, sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) és 4000 NE (40 mg) adagját hasonlították össze a placebóval DVT megelőzésében akut betegség miatt korlátozott mobilitású belgyógyászati betegeknél (definíció: a megtett távolság <10 méter ≤3 nap alatt). A vizsgálatban szívelégtelenségben (NYHA III. vagy IV. stádium); akut légzési elégtelenségben, szövődményekkel járó krónikus légzési elégtelenségben, valamint akut fertőzésben vagy akut reumás betegségben szenvedő betegeket vonták be, ha a VTE-nek legalább egy kockázati tényezője is fennállt (≥75 éves életkor, daganat, korábbi VTE, obezitás, visszértágulat, hormonkezelés, valamint krónikus szív- vagy légzési elégtelenség).
Összesen 1102 beteget vontak be a vizsgálatba, és 1073 beteg részesült 6–14 napig tartó kezelésben (az átlagos időtartam 7 nap volt). Az enoxaparin-nátrium naponta egyszer 4000 NE (40 mg) sc. adagja szignifikánsan csökkentette a VTE incidenciáját a placebóhoz képest.
A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	**Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)**	**Placebo n (%)**
Az összes, akut betegséggel kezelt belgyógyászati beteg	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Összes VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Összes DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximális DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = vénás tromboembóliás események, beleértve a DVT-t, PE-t, valamint a tromboembóliás eredetűnek ítélt halálozást is * p-érték vs placebo =0,0002			

A beválasztást követően körülbelül 3 hónappal a VTE incidenciája szignifikánsan alacsonyabb maradt a 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban.
Az összes vérzés előfordulása 8,6%, a jelentős vérzéseké 1,1% volt a placebocsoportban, 11,7% és 0,3% a az enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagjával, valamint 12,6% és 1,7% az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) adagjával.

PE-vel kísért vagy a nélküli DVT kezelése
Egy multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban 900, tüdőembóliával (PE) kísért vagy a nélküli, akut alsó végtagi mélyvénás trombózissal érintett beteget randomizáltak kórházi kezelésre a következők szerint: (i) naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) sc. enoxaparin-nátrium, (ii) 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. enoxaparin-nátrium vagy (iii) iv. bolus heparin (5000 NE), amelyet folyamatos infúzió követett (a cél az 55–85 másodperces aPTI elérése volt). Összesen 900 beteget randomizáltak, és valamennyi beteg kapott kezelést. Minden beteg warfarin-nátriumot is kapott (a dózist a protrombin idő alapján módosították, hogy az INR értéke 2,0–3,0 közötti legyen), amelyet az enoxaparin-nátrium vagy a hagyományos heparinterápia megkezdése után 72 órán belül kezdtek meg és 90 napig folytattak. Enoxaparin-nátriumot vagy hagyományos heparinterápiát alkalmaztak legalább 5 napig, illetve mindaddig, amíg a megcélzott warfarin-nátrium INR értéket el nem érték. Mindkét enoxaparin-nátrium kezelési protokoll egyenértékű volt a hagyományos heparinterápiával a kiújuló vénás tromboembolizáció (DVT és/vagy PE) kockázatának csökkentése tekintetében.
A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) naponta egyszer, sc. n (%)	**Enoxaparin-nátrium 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) naponta kétszer, sc. n (%)**	**Heparin aPTI-hez igazított iv. terápia n (%)**
Az összes PE-vel kísért vagy a nélküli DVT-vel kezelt beteg	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Összes VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Csak DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)

• Proximális DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = vénás tromboembóliás esemény (mély vénás trombózis és/vagy tüdőembólia) Az összes VTE kezelési különbsége: CI (95%): - napi egyszeri enoxaparin-nátrium vs heparin (-3,0–3,5) - 12 óránként alkalmazott enoxaparin-nátrium vs heparin (-4,2–1,7).			

Jelentős vérzés 1,7%-ban jelentkezett a napi egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) enoxaparin-nátriumot, 1,3%-ban a napi kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) enoxaparin-nátriumot, valamint 2,1%-ban a heparint alkalmazó csoportban.

A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és a kiújulás megelőzése aktív daganatos betegeknél

A korlátozott számú beteggel végzett klinikai vizsgálatokban a 3–6 hónapig, naponta egyszer vagy kétszer adott enoxaparinnal kezelt betegek esetében, a jelentések alapján a kiújuló VTE aránya hasonlónak mutatkozott a warfarinéhoz.

A való életben észlelt hatékonyságot a VTE-ben és egyéb trombotikus állapotokban szenvedő betegeket magában foglaló nemzetközi RIETE regiszterből származó 4451, tüneteket mutató VTE-ben és aktív daganatos megbetegedésben szenvedő betegből álló kohorszban értékelték. 3526 beteg kapott sc. enoxaparint 6 hónapon át, 925 beteg pedig tinzaparin vagy dalteparin sc. készítményt. A 3526 enoxaparin-kezelésben részesülő beteg közül 891 beteg kezdeti kezelésként és 6 hónapos hosszú távú kezelésként naponta 1,5 mg/ttkg enoxaparint kapott (kizárólag naponta egyszeri kezelés), 1854 betegnél alkalmaztak kezdeti kezelésként és legfeljebb 6 hónapig hosszú távú kezelésként naponta kétszer 1,0 mg/ttkg enoxaparint (kizárólag naponta kétszeri kezelés), és 687 beteg kapott kezdeti kezelésként naponta kétszer 1,0 mg/ttkg enoxaparint, majd legfeljebb 6 hónapig hosszú távú kezelésként naponta egyszer 1,5 mg/ttkg enoxaparint (naponta kétszeri - naponta egyszeri kezelés kombinálva). A kezelés átlagos időtartama a kezelés megváltoztatásáig 17 nap, a medián időtartama pedig 8 nap volt. A két kezelési csoport között nem volt szignifikáns különbség a VTE kiújulási aránya tekintetében (lásd a táblázatot); az enoxaparin megfelelt az előre meghatározott 1,5-ös non-inferioritási kritériumnak (a releváns kovariánsokkal korrigált HR 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). A két kezelési csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a súlyos (halálos vagy nem halálos) vérzés és a teljes halálozás relatív kockázata tekintetében (lásd a táblázatot).

Táblázat. Hatásossági és biztonságossági eredmények a RIETECAT vizsgálatban

Eredmény	**Enoxaparin n=3526**	**Más LMWH n=925**	**Korrigált relatív hazárd enoxaparin/más LMWH [95%-os konfidenciaintervallum]**
VTE kiújulása	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Súlyos vérzés	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Nem súlyos vérzés	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Teljes halál	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Az alábbiakban áttekintést adunk a 6 hónapos kezelést befejezők eredményeiről a RIETECAT vizsgálatban alkalmazott kezelési rezsimek szerinti bontásban:

Táblázat. 6 hónapos eredmények a 6 hónapos kezelést befejező betegeknél, a különböző rezsimek szerinti bontásban

Eredmény N (%) (95% CI)	**Enoxapa-rin mindegyik rezsim**	**Enoxaparin mindegyik rezsim**					**Az Európai Unióban engedélye-**
		Enoxapa-rin	**Enoxapa-rin**	**Enoxap a-rin**	**Enoxapa-rin**	**Enoxapa-rin**	

		naponta egyszer	**naponta kétszer**	**naponta kétszeri adagolás-ról váltás naponta egyszeri adagolás-ra**	**naponta egyszeri adagolás-ról váltás naponta kétszeri adagolás-ra**	**egynél több váltás**	**zett LMWH-k**
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE kiújulása	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%)
Súlyos vérzés (halálos vagy nem halálos)	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%)
Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzések	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%)
Teljes halálozás	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%)
Halálos PE vagy halálos vérzés miatti halálozás	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%)
Minden adat 95%-os CI értékkel							

Instabil angina és nem ST-elevációval járó miokardiális infarktus kezelése

Egy nagy volumenű, multicentrikus vizsgálatba 3171 beteget választottak be, instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus akut fázisában. A betegeket úgy randomizálták, hogy napi egyszer 100-325 mg acetilszalicilsav alkalmazása mellett 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. enoxaparin-nátriumot, vagy nem frakcionált iv. heparint kaptak az aPTI-hez igazítva. A betegeket minimum 2 napig, maximum 8 napig kellett kórházi kezelésben részesíteni, amíg vagy az állapotuk klinikailag stabilizálódott, vagy revaszkularizációs beavatkozás történt, vagy elbocsátották őket. A betegeket 30 napig követték. A heparinhoz képest az enoxaparin-nátrium szignifikánsan csökkentette az angina pectoris, a miokardiális infarktus és a halál kombinált incidenciáját, amely a 14. napra 19,8%-ról 16,6%-ra csökkent (a relatív kockázat csökkenése 16,2%). A kombinált incidencia csökkenése 30 nap után is fennmaradt (23,3%-ról 19,8%-ra; a relatív kockázat 15%-os csökkenése).
Nem volt szignifikáns különbség a jelentős vérzések tekintetében, noha gyakrabban alakult ki vérzés a sc. injekció beadási helyén.

ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus kezelése (STEMI)

Egy nagy volumenű multicentrikus vizsgálatban 20 479 fibrinolitikus terápiára alkalmas STEMI beteget randomizáltak vagy enoxaparin-nátrium kezelésre egyszeri 3000 NE (30 mg) iv. bólusban és azzal egyidőben további 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. injekció formájában, amelyet 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. adagok követtek 12 óránként; vagy intravénásan alkalmazott, az aktivált tromboplasztinidőhöz (aPTI) igazított nem-frakcionált heparin kezelésre 48 órán át. Valamennyi beteg

legalább 30 napon keresztül acetilszalicilsav-kezelésben is részesült. Az enoxaparin-nátrium adagolási stratégiáját a súlyos vesekárosodásban szenvedő és a 75 éves vagy idősebb betegek esetén módosították. Az sc. enoxaparin-nátrium injekciókat a kórházi elbocsátás idejéig, vagy maximum 8 napig (amelyik előbb bekövetkezett) alkalmazták.
4716 perkután koronária intervencióval kezelt beteg kapott vak elrendezés szerinti adjuváns, antitrombotikus vizsgálati gyógyszert. Ebből következően az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő beteg esetén a PCI enoxaparin-nátrium kezelés mellett zajlott (átállás nélkül) a korábbi klinikai vizsgálatokban meghatározott adagolás szerint, pl. nem adtak újabb adagot abban az esetben, ha az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán belül adták be, illetve 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg) enoxaparin-nátrium iv. bólust alkalmaztak, amennyiben az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be.
Az enoxaparin-nátrium a nem-frakcionált heparinhoz képest 17%-os relatív rizikócsökkenéssel, szignifikánsan csökkentette ($p<0,001$) az elsődleges végpont, a bármely okból bekövetkezett halál vagy az ismételt miokardiális infarktus (összesített végpont) incidenciáját a randomizálást követő első 30 napon belül (9,9% az enoxaparin-nátrium csoportban; 12,0% a nem-frakcionált heparin csoportban).
Az enoxaparin-nátrium kezelés előnyei, melyek számos hatásossági végpontban megnyilvánultak, a 48. órában jelentkeztek, amikor az ismételt miokardiális infarktus relatív kockázatának 35%-os csökkenését észlelték a nem-frakcionált heparint alkalmazó csoporthoz képest ($p<0,001$).
Az enoxaparin-nátrium kedvező hatása az elsődleges végpont tekintetében egységesen megmutatkozott valamennyi kulcsfontosságú alcsoportban, így az életkor, a nem, az infarktus lokalizációja, az anamnézisben szereplő cukorbetegség, az anamnézisben szereplő miokardiális infarktus, az alkalmazott fibrinolitikum típusa és a vizsgálati gyógyszer alkalmazásáig eltelt idő vonatkozásában.
Az enoxaparin-nátrium kezelés hatása szignifikánsan kedvezőbb volt a nem-frakcionált heparinhoz viszonyítva a randomizációt követő 30 napon belül a PCI-vel kezelt (23%-os relatív rizikócsökkenés) vagy a csak gyógyszeres kezelésben részesült betegek esetén (15%-os relatív rizikócsökkenés, $p=0,27$ az interakcióra).
Az összetett végpont (halál, újabb miokardiális infarktus vagy koponyaűri vérzés a 30. napig) aránya (a nettó klinikai előny mérőszáma) szignifikánsan ritkábban következett be ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (10,1%) a heparincsoporttal összehasonlítva (12,2%), ami a relatív kockázat 17%-os csökkenését jelenti az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülők javára.
A jelentős vérzés incidenciája a 30 napon szignifikánsan magasabb volt ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (2,1%), mint a heparincsoportban (1,4%). A gyomor-bélrendszeri vérzés incidenciája magasabb volt az enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban (0,5%), mint a heparincsoportban (0,1%), míg a koponyaűri vérzés incidenciája hasonló volt mindkét csoportban (enoxaparin-nátriummal 0,8%, heparinnal 0,7%).
Az enoxaparin-nátrium kezelés első 30 napja során megfigyelt elsődleges végpontra gyakorolt kedvező hatása fennmaradt a 12 hónapos követési periódus alatt.

Májkárosodás

Irodalmi adatok alapján a májcirrózisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B-C stádium) az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) dózisban alkalmazva biztonságosnak és hatásosnak tűnik a véna portae-trombózis megelőzésében, azonban figyelembe kell venni, hogy a közölt vizsgálatoknak korlátai lehetnek. Májkárosodásban szenvedő betegek esetében óvatosan kell eljárni a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt (lásd 4.4 pont). Májcirrózisban szenvedő betegek esetében (Child-Pugh A, B vagy C stádium) nem végeztek formális dóziskereső klinikai vizsgálatokat.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános jellemzők

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikai paramétereit elsősorban a plazma anti-Xa, valamint az anti-IIa aktivitásának időbeli változása alapján tanulmányozták a javasolt dózistartományokban, egyszeri és ismételt sc. alkalmazást, illetve az egyszeri iv. beadást követően. Az anti-Xa és az anti-IIa

farmakokinetikai aktivitások mennyiségi meghatározására validált amidolítikus módszerekkel került sor.

Felszívódás

Az enoxaparin-nátrium abszolút biohasznosulása sc. injekció után az anti-Xa aktivitás szerint közel 100%.

Különféle adagokat, gyógyszerformákat és adagolási rendeket lehet alkalmazni:
Az átlagos maximális plazma anti-Xa aktivitás a sc. injekció után 3–5 órával figyelhető meg és 2000 NE, 4000 NE, 100 NE/ttkg és 150 NE/ttkg (20 mg, 40 mg, 1 mg/ttkg és 1,5 mg/ttkg) adagban történő egyszeri sc. adagolás után az anti Xa aktivitás körülbelül eléri a 0,2, 0,4, 1,0 illetve 1,3 anti-Xa NE/ml-t.

3000 NE (30 mg) iv. bolus, majd közvetlenül utána 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. adagolás hatására a kiindulási maximális anti-Xa szint 1,16 NE/ml-nek adódott (n=16), az átlagos expozíció pedig a dinamikus egyensúlyi szint 88%-ának felelt meg. A dinamikus egyensúlyi állapot a kezelés második napján áll be.

Ismételt sc. alkalmazással, napi egyszeri 4000 NE (40 mg) és napi egyszeri 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) protokollok mellett egészséges önkénteseknél a dinamikus egyensúlyi állapot a 2. napon állt be, az átlagos expozíciós arány hozzávetőlegesen 15%-kal magasabb volt, mint egy egyszeri adagolást követően. A napi kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. protokollal a dinamikus egyensúlyi állapot a 3-4. napon áll be; az átlag expozíció körülbelül 65%-kal magasabb, mint egyszeri adagolást követően, az anti-Xa aktivitási szint középértékének maximuma és mélypontja körülbelül 1,2 illetve 0,52 NE/ml.

Az injekció térfogata és dóziskoncentrációja a 100–200 mg/ml tartományban nem befolyásolja a farmakokinetikai paramétereket egészséges önkénteseknél.
Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája a javasolt dózistartományokban lineárisnak mutatkozik.
Az egyéni betegeken belüli és betegek közti variabilitás kismértékű. Ismételt sc. alkalmazást követően nem jelentkezik akkumuláció.

A plazma anti-Iia aktivitása sc. alkalmazást követően hozzávetőlegesen tízszer alacsonyabb, mint az anti-Xa aktivitás. Az anti-Iia aktivitási szint átlagának maximuma hozzávetőlegesen 3–4 órával az sc. injekciót követően figyeltek meg, ami naponta kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) és naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) ismételt alkalmazása után 0,13 NE/ml illetve 0,19 NE/ml értékeket ér el.

Eloszlás

Az enoxaparin-nátrium anti-Xa aktivitás tényleges megoszlási térfogata körülbelül 4,3 liter, és megközelíti a vértérfogatot.

Biotranszformáció

Az enoxaparin-nátrium elsősorban a májban metabolizálódik deszulfatációval és/vagy depolimerizációval, kisebb molekulasúlyú részekre, és ezzel együtt a biológiai hatékonyság nagyban csökken.

Elimináció

Az enoxaparin-nátrium lassan kiürülő anyag, 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) 6 órás iv. infúziót követően az átlagos anti-Xa plazmaclearance 0,74 l/h.
Az elimináció monofázisosnak tűnik, a felezési idő körülbelül az egyszeri sc. dózis utáni 5 órától az ismételt adagolást követő 7 óráig terjed.
Az aktív fragmentumok veseclearance-e a beadott adag hozzávetőlegesen 10%-ának felel meg, az aktív és nem aktív fragmentumok vesén keresztüli teljes kiürülése pedig a dózis 40%-át teszi ki.

Különleges betegcsoportok

Idősek
Egy populációs szintű farmakokinetikai elemzés eredményei alapján az enoxaparin-nátrium kinetikai profilja időseknél normál vesefunkció esetén nem tér el a fiatalabbakétól Mivel azonban a vesefunkció az életkor előrehaladtával beszűkül, idős betegeknél csökkenhet az enoxaparin-nátrium eliminációja (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás
Egy vizsgálatban, amelyben előrehaladott cirrózisban szenvedő betegeket kezeltek napi egyszeri 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal, a maximális anti-Xa aktivitás csökkenése a májkárosodás súlyosságának mértékével függött össze (Child–Pugh stádiumok szerint), amit elsősorban annak tulajdonítottak, hogy a májkárosodásban szenvedő betegeknél az ATIII-szint a csökkent ATIII szintézis következtében alacsonyabb.

Vesekárosodás
Az anti-Xa plazmaclearance és a kreatinin-clearance között lineáris kapcsolat figyelhető meg dinamikus egyensúlyi állapotban, ami arra utal, hogy vesekárosodás esetén a betegekben csökken az enoxaparin-nátrium clearance-e. Közepes (kreatinin-clearance 30–50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50–80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetében napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adagolása mellett kis mértékben növekszik az anti-XA expozíció, amelyet az AUC értéke jellemez dinamikus egyensúlyi állapotban. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/perc) napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adagolása mellett az AUC-érték szignifikánsan, átlagosan 65%-kal emelkedik dinamikus egyensúlyi állapotban (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hemodialízis
Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája hasonlónak tűnt a kontrollcsoportban tapasztalthoz egyszeri 25 NE, 50 NE, vagy 100 NE/ttkg (0,25, 0,50 vagy 1,0 mg/ttkg) iv. dózis alkalmazását követően, ugyanakkor a kontrollcsoporthoz képest kétszer magasabb AUC-értéket mértek.

Testtömeg
Napi egyszeri 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) ismételt sc. adását követően az anti-Xa aktivitás átlagos AUC értéke alig volt magasabb dinamikus egyensúlyi állapotban elhízott egészséges önkénteseknél (BMI 30-48 ttkg/m^2), mint a nem obez kontrollok körében, míg a maximális plazma anti-Xa aktivitás nem emelkedett. Az obez, sc. adagolásban részesülő betegeknél a testtömeghez viszonyított clearance alacsonyabb volt.

Amikor az adagolást nem a testtömeghez igazították, egyszeri 4000 NE (40 mg) sc. dózist követően az anti-Xa expozíció 52%-kal volt magasabb a kis testtömegű (<45 ttkg-os) nők és 27%-kal volt magasabb kis testtömegű (<57 ttkg-os) férfiak esetében, mint a normál testtömegű alanyoknál (lásd 4.4 pont).

Farmakokinetikai interakciók:

Nem észleltek farmakokinetikai interakciót az enoxaparin és az azzal párhozamosan alkalmazott trombolitikumok között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatásán kívül nem tapasztaltak nemkívánatos reakciókat patkányokon és kutyákon sc. adott 15 mg/ttkg/nap adaggal 13 héten át, illetve patkányokon és majmokon sc. és iv. adott 10 mg/ttkg/nap adaggal 26 héten át.
Az enoxaparin nem bizonyult mutagénnek *in vitro* vizsgálatokban, beleértve az Ames-tesztet, egér limfóma-mutációs tesztet, humán limfocita-aberráció vizsgálatot, és in vitro patkány csontvelőkromoszóma-aberrációs tesztet.

Vemhes patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatokban a sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 30 mg/ttkg/nap adagig nem mutatott semmilyen teratogén vagy fötotoxikus hatást. Az enoxaparin nem befolyásolta a fertilitást és a reproduktív képességet a hím és nőstény patkányokon, szubkután alkalmazott 20 mg/ttkg/nap adagokig.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Sc. injekció

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén)

Az enoxaparin-nátrium biztonságosan alkalmazható 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal (lásd 4.2 pont).

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Előretöltött fecskendő
3 év

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal hígított gyógyszer
8 óra

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,8 ml oldat:
:

- rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és piros polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült beosztással ellátott fecskendőben. A fecskendő még tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve vagy kézi tűvédővel; vagy
- rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és fehér polikarbonát dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben. A fecskendő még UltraSafe Passive tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve

Csomag:
2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 vagy 50 db előretöltött fecskendő dobozban
2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 vagy 50 db előretöltött fecskendő dobozban tűvédő eszközzel
6, 10, 12, 20, 24 vagy 50 előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
2 vagy 10 db előretöltött fecskendő dobozban UltraSafe Passive tűvédő eszközzel

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény

kezelésével kapcsolatos információk

HASZNÁLATI UTASÍTÁS AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐKHÖZ

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót tűvédő nélküli előretöltött fecskendővel?
Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

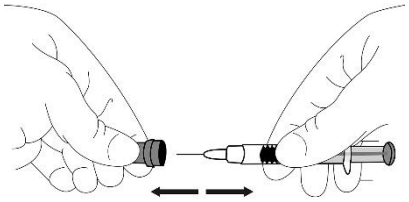
Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások
1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.
3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.



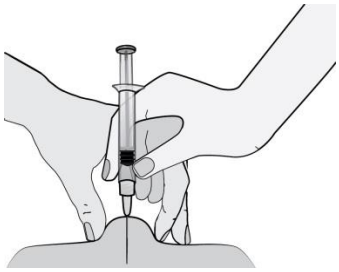
Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével

pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

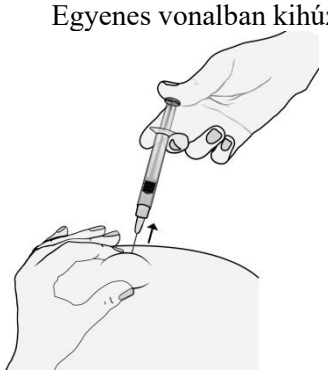
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt.



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót tűvédővel ellátott előretöltött fecskendővel?
Az Ön által használt előretöltött fecskendő rendelkezik egy tűvédő eszközzel, amely megvédi Önt a tűszúrásos sérülésektől. Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot,

váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

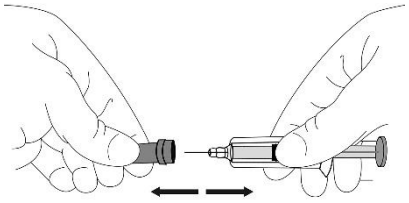
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

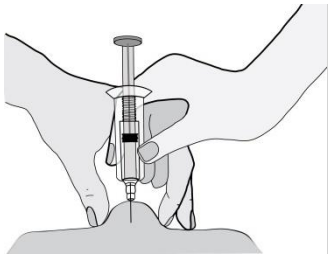


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

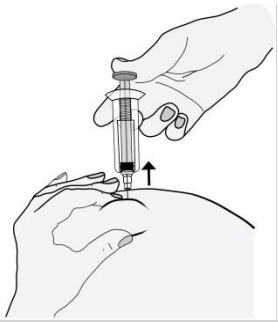
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt. Tartsa benyomva a dugattyút!



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) Tolja be erősen a fecskendő dugattyúját. A műanyag henger alakú biztonsági eszköz automatikusan aktiválódik és teljesen eltakarja a tűt.

11) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót UltraSafe Passive tűvédő eszközzel ellátott előretöltött fecskendővel?

Az Ön által használt előretöltött fecskendő rendelkezik egy UltraSafe Passive tűvédő eszközzel, amely megvédi Önt a tűszúrásos sérülésektől. Ha Ön képes rá, hogy magának adja be az injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

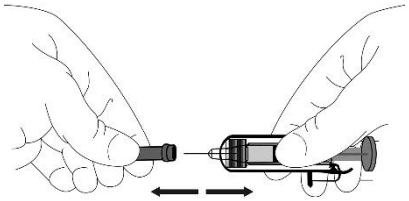
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

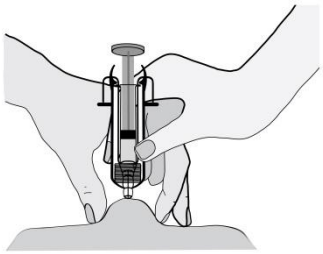


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

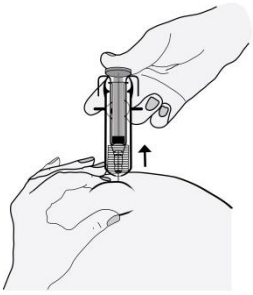
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt. Tartsa benyomva a dugattyút!



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) Engedje el a dugattyút, és hagyja, hogy a fecskendő addig mozduljon el fölfelé, amíg a tű teljes hossza a tűvédő eszközbe kerül, és az a helyére kattan.

11) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót kézi működtetésű tűvédővel ellátott előretöltött fecskendővel?

Az Ön által használt előretöltött fecskendő rendelkezik egy kézi működtetésű tűvédő eszközzel, amely megvédi Önt a tűszúrásos sérülésektől. Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

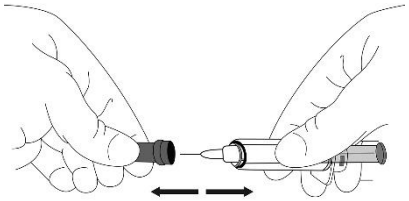
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

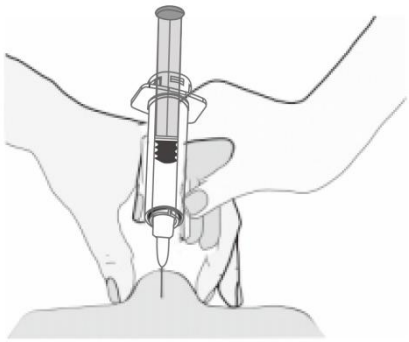


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

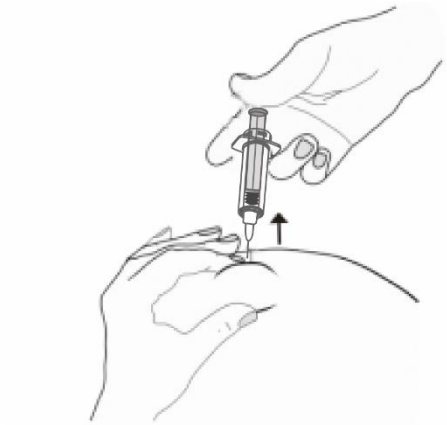
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



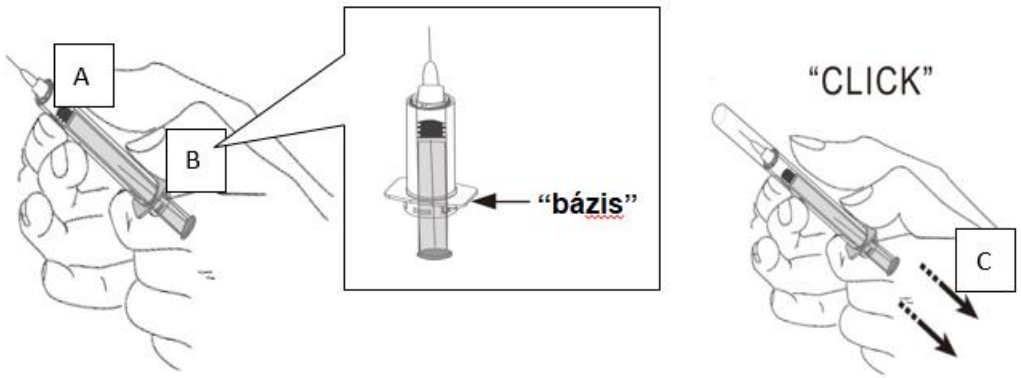
8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt. Tartsa benyomva a dugattyút!



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) Az injekció beadása után egyik kezével szorosan fogja meg a fecskendőtestet (A). A másik kezével fogja meg a fecskendő alapját, a „szárnyait” (B), és húzza meg az alapot, amíg kattanó hangot nem hall (C). Most a használt tű teljesen védett.



11) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)1077 XV Amszterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 15/09/2016
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 26/08/2021

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 10 000 NE (100 mg)/1 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 000 NE/ml (100 mg/ml) oldatos injekció

Minden egyes előretöltött fecskendő 10 000 NE anti-Xa aktivitású (amely megfelel 100 mg-nak) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 1 ml vizes oldatban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Az enoxaparin-nátrium biológiai eredetű anyag, sertés bélnyálkahártyából származó heparin-benzil-észter lúgos depolimerizációjával állítják elő

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben (injekció).

Tiszta, színtelen-halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Inhixa felnőttek számára javallt:
- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén, különös tekintettel az ortopédiai és általános sebészetre, beleértve a daganatok műtéti eltávolítását is.
- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére akut betegségben (mint pl. akut szívelégtelenség, légzési elégtelenség, súlyos fertőzések vagy rheumás megbetegedések) szenvedő belgyógyászati betegeknél, valamint a mobilitás korlátozása esetén, ami a vénás tromboembóliás szövődmény fokozott kockázatával jár.
- Mélyvénás trombózis (DVT) valamint tüdőembólia (PE) kezelésére, kivéve a valószínűleg trombolitikus kezelést vagy sebészeti beavatkozást igénylő tüdőembóliát.
- A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és a kiújulás megelőzése aktív daganatos betegeknél.
- Hemodialízis során a trombusképződés megelőzése az extrakorporális keringésben.
- Akut koronária szindróma:
    - Instabil angina és ST-elevációval nem járó akut miokardiális infarktus kezelése (NSTEMI), orális acetilszalicilsavval kombinálva.
    - ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus (STEMI) kezelésére, beleértve a gyógyszeres kezelésre szoruló vagy későbbi perkután koronária intervenciót (PCI) igénylő betegeket is.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén
A tromboembóliás szövődmény kialakulásának kockázata egyénileg felbecsülhető validált, kockázatbesorolási modell alapján.

- A tromboembólia szempontjából közepes rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 2000 NE (20 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában. A sebészeti beavatkozás előtt (2 órával a műtétet megelőzően) beadott 2000 NE (20 mg) enoxaparin-nátrium hatásosnak és biztonságosnak bizonyult közepes kockázatú műtéti beavatkozás esetén.
  A közepes kockázatú betegeknél az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama minimum 7-10 nap, függetlenült a klinikai állapot (pl. mobilitás) alakulásától. A profilaktikus kezelést mindaddig folytatni kell, amíg a beteg mobilitása jelentősen korlátozott.
- A tromboembólia szempontjából nagy rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában, amit lehetőleg a műtét előtt 12 órával kell elkezdeni. Amennyiben a műtét előtti 12 óránál korábban van szükség az enoxaparin-nátrium profilaktikus alkalmazására (pl. ortopéd sebészeti beavatkozásra váró magas rizikójú beteg esetében), az utolsó injekciót a műtét előtt legalább 12 órával kell beadni, és a kezelést a műtétet után 12 órával kell folytatni.
    - Nagyobb ortopéd sebészeti beavatkozáson áteső betegeknél kiterjesztett, legalább 5 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.
    - Hasi vagy kismedencei daganat műtéti eltávolításán áteső, vénás tromboembólia (VTE) szempontjából nagy rizikójú betegeknek meghosszabbított, legalább 4 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése belgyógyászati betegeknél
Az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután injekció formájában.
Az enoxaparin-nátrium kezelést legalább 6-14 napig kell folytatni a klinikai állapot javulásától (pl. mobilitás) függetlenül. A 14 napnál tovább tartó kezelés előnyét nem igazolták.

Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése
Az enoxaparin-nátrium sc. injekcióban adható naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) adagban, vagy naponta kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) adagban.
Az adagolást az orvosnak minden egyes beteg esetében egyénileg kell megállapítania, beleértve a tromboembólia és a vérzés kockázatának értékelését is. A naponta egyszer adandó 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) adagolási sémát szövődménymentes esetekben, a VTE kiújulásának szempontjából alacsony rizikójú betegnél kell alkalmazni. A naponta kétszer adandó 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) adagolási sémát kell alkalmazni minden más beteg esetében, például túlsúlyosaknál, a tünetekkel járó tüdőembóliában szenvedőknél, tumoros betegeknél, a visszatérő VTE-ben vagy proximális (vena iliaca) trombózisban szenvedő betegeknél.

Az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama átlagosan 10 nap. Orális antikoaguláns kezelést a megfelelő időpontban kell elkezdeni (lásd a "Váltás enoxaparin-kezelésről orális antikoagulánsra" alcímet a 4.2 pont végén).

A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és kiújulásának megelőzése során aktív daganatos betegeknél az orvosoknak gondosan értékelniük kell a tromboembólia és vérzés előfordulásának egyéni kockázatát.
Az ajánlott adag 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) naponta kétszer sc. injekció formájában 5-10 napig, majd ezt követően naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) sc. injekció formájában 6 hónapig. A folyamatos véralvadásgátló kezelés előnyeit 6 hónapos kezelés után újra kell értékelni.

Hemodialízis során trombusképződés megelőzésére
Az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg).
Vérzés szempontjából nagy rizikójú betegeknél az adagot 50 NE/ttkg (0,5 mg/ttkg)-ra kell csökkenteni kettős vaszkuláris bemenet esetén, vagy 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg)-ra egyszeres vaszkuláris bemenet esetén.

Hemodialízis során az enoxaparin-nátriumot a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a dialízis kezdetén. A fenti dózis általában 4 órás kezeléshez elegendő; amennyiben fibringyűrűk képződnének – például az átlagosnál hosszabb kezelés után, további 50–100 NE/ttkg (0,5–1 mg/ttkg) adagot lehet beadni.

Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegekről, akiknél az enoxaparin-nátriumot megelőzésre vagy kezelésre alkalmazták, vagy azt hemodialízis közben adták be.

Akut koronária szindróma: instabil angina és NSTEMI kezelése és akut STEMI kezelése

- Instabil angina és NSTEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) 12 óránként sc. injekció formájában, egyidejű thrombocytaaggregáció-gátló kezeléssel. A kezelést a klinikai állapot stabilizálódásáig, de minimum 2 napig kell folytatni. A kezelés átlagos időtartama 2–8 nap.
  Amennyiben nem ellenjavallt, acetilszalicilsav alkalmazása javasolt valamennyi betegnél, *per os* adott 150–300 mg telítő adaggal (acetilszalicilsavval még nem kezelt betegeknél), majd a kezelési stratégiától függetlenül hosszú távon 75–325 mg/nap fenntartó adaggal.

- Akut STEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja egyszeri intravénás (iv.) bolus 3000 NE (30 mg) adagban plusz sc. egyetlen 100 NE/ttkg-os adag, amelyet további 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. adagok követnek 12 óránként (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 10 000 NE [100 mg-ot]). Ezzel párhuzamosan megfelelő thrombocytaaggregáció kezelést, pl. *per os* acetilszalicilsav adását kell elkezdeni (75-325 mg napi egyszeri adaggal), hacsak nem ellenjavallt. Az enoxaparin-kezelést 8 napig, vagy (ha az ennél korábban bekövetkezik) a kórházi elbocsátás időpontjáig kell fenntartani. Amikor trombolitikummal együtt alkalmazzák (fibrinspecifikus vagy nem fibrinspecifikus), az enoxaparint a fibrinolitikus terápia megkezdése előtti 15. perc és a megkezdése utáni 30. perc közötti intervallumban kell beadni.
    - A 75 éves és idősebb betegekre vonatkozó dózist lásd az „Idősek” bekezdésben.
    - Perkután koronária intervencióban (PCI) részesülő betegek esetén, amennyiben az utolsó enoxaparin-nátrium sc. injekció beadása a ballon felfújását megelőző 8 órán belül történt, nem szükséges újabb adag alkalmazása. Amennyiben az utolsó szubkután injekciót a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be, egyszeri iv. bólusban 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg) enoxaparin-nátrium alkalmazandó.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Idősek

A STEMI kivételével egyetlen javallat esetében sem szükséges az adag módosítása az időseknél, kivéve a vesekárosodásban szenvedő betegeket (lásd később, a „Vesekárosodás” alcím alatt és a 4.4 pontban).
Akut STEMI esetén a 75 éves és idősebb betegek kezelése esetén tilos kezdeti intravénás bólus injekciót alkalmazni. A kezelést 12 óránként alkalmazott 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg) sc. adaggal kell kezdeni (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 7500 NE-t (75 mg-ot). A további sc. injekciók adagja 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg).
A vesekárosodásban szenvedő idős betegekre vonatkozó dózist lásd később a „Vesekárosodás” cím alatt és a 4.4 pontban.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.1 és 5.2 pontok), ezért ilyen betegek esetében óvatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás (lásd 4.4 és 5.2 pontok)

- Súlyos vesekárosodás

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Adagolási táblázat súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance [15-30] ml/perc) esetén:

Indikáció	Adagolás
Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése	2000 NE (20 mg) sc. naponta egyszer
Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. naponta egyszer
A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. naponta egyszer
Instabil angina és NSTEMI kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. naponta egyszer
Akut STEMI kezelése (75 év alatti betegek)	1 × 3000 NE (30 mg) iv. bólus, plusz 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc., majd 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. 24 óránként
Akut STEMI kezelése (75 év feletti betegek)	Nincs kezdeti iv. bólus, 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc., majd 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. 24 óránként

A javasolt adagmódosítások nem vonatkoznak a hemodialízis során történő alkalmazásra.

Közepes és enyhe vesekárosodás
Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazva nem szükséges az adag módosítása, azonban gondos klinikai ellenőrzés ajánlott.

Az alkalmazás módja
Az Inhixa intramuszkuláris alkalmazása nem javallt, és ilyen módon nem adható.

Műtéti beavatkozást követő vénás tromboembóliás szövődmény profilaxisa, DVT és PE kezelése, aktív daganatos betegeknél a DVT és PE hosszú távú kezelésére, instabil angina és NSTEMI kezelése esetén az enoxaparin-nátrium kizárólag sc. injekció formájában adható.

- Akut STEMI indikációban a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, amelyet azonnal szubkután injekció követ.
- Hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére a dializáló kör artériás szárába adandó.

Az egyszer használatos, előretöltött fecskendő azonnali felhasználásra kész.

Az ampullák vagy a többadagos injekciós üvegek használatához tuberkulin fecskendő vagy ezzel egyenértékű mérőfecskendő alkalmazása javasolt a megfelelő mennyiségű gyógyszeradag felszívásához.

*A sc. injekció beadásának módj*a

Az injekciót lehetőleg fekvő betegnek kell beadni.
Az enoxaparin-nátriumot mély szubkután injekcióként kell alkalmazni.

Előretöltött fecskendő használata esetén beadás előtt nem kell a levegőbuborékot eltávolítani a fecskendőből a gyógyszervesztés elkerülése érdekében. Ha a beadandó gyógyszermennyiséget a beteg testtömege alapján kell meghatározni, a kívánt mennyiség eléréséhez a beosztással ellátott, előretöltött fecskendőket kell használni. A fölösleges mennyiséget az injekció beadása előtt el kell távolítani. Kérjük vegye figyelembe, hogy bizonyos esetekben az adagot az előretöltött fecskendő beosztásával nem lehet pontosan beállítani, ilyenkor a beadandó térfogatot a hozzá közelebb eső beosztáshoz kell igazítani.

Az adagokat felváltva a hasfal bal, illetve a jobb anterolaterális vagy poszterolaterális régiójába adjuk.

Az injekciós tűt annak teljes hosszában kell beszúrni a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell. A beadás után az injekció helyét nem szabad dörzsölni.

Megjegyzés az automata biztonsági rendszerrel ellátott, előretöltött fecskendőkhöz: A biztonsági rendszer az injekció beadása végén aktiválódik (lásd a kezelési útmutatót a 6.6 pontban).

Ha az injekciót a beteg magának adja be, a betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a gyógyszer mellé adott betegtájékoztatóban leírt utasításokat kövesse.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén)

Akut STEMI esetén a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, melyet azonnal szubkután injekció követ.
Az intravénás injekcióhoz a többadagos injekciós üveg, és az előretöltött fecskendő egyaránt felhasználható.
Az enoxaparin-nátrium injekciót intravénásan kell alkalmazni. Nem szabad egyéb gyógyszerekkel keverni vagy együtt adni. Annak érdekében, hogy az enoxaparin-nátrium egyéb gyógyszerekkel a beadás során ne keveredjen, a biztosított vénát az enoxaparin-nátrium intravénás bólusának beadása előtt és után megfelelő mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal át kell mosni. Az enoxaparin-nátrium biztonságosan beadható normál 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal.

Kezdő 3000 NE (30 mg) bólus

A kezdő 3000 NE (30 mg) bólus beadásához az enoxaparin-nátrium mennyiségének méréséhez beosztással ellátott előretöltött fecskendő alkalmazásakor a felesleges mennyiséget el kell távolítani oly módon, hogy a fecskendőben kizárólag a 3000 NE (30 mg) beadandó adag maradjon. Ezt követően a 3000 NE (30 mg) adag közvetlenül injektálható a vénába.

Kiegészítő bólus PCI esetén, amennyiben az utolsó sc. alkalmazás több mint 8 órával a ballon felfújása előtt történt

Perkután koronária intervencióval (PCI) kezelt betegeknél további egyszeri 30 NE/ttkg-os (0,3 mg/ttkg) adagot kell alkalmazni, ha az utolsó sc. alkalmazás a ballon felfújását megelőző 8 órán túl történt.

A beadandó kis mennyiségű adag pontos kiméréséhez a gyógyszert javasolt 300 NE/ml (3 mg/ml)-re hígítani.
A 300 NE/ml (3 mg/ml) oldat eléréséhez egy 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendőt, és egy 50 ml-es infúziós tasakot (azaz vagy injekcióhoz való 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot, vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldatot) kell felhasználni a következők szerint:
Az infúziós tasakból egy fecskendő segítségével távolítsunk el 30 ml folyadékot, és ezt semmisítsük meg. A 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendő teljes hatóanyagmennyiségét fecskendezzük be az infúziós tasakban maradt 20 ml folyadékba. Óvatosan rázzuk össze a tasak tartalmát. A hígított oldatból egy fecskendő segítségével szívjuk fel a vénásan alkalmazni kívánt adagot.

A hígított oldatból beadandó mennyiség kiszámításához a következő képletet kell alkalmazni: [hígított oldat mennyisége (ml) = beteg testtömege (ttkg) x 0,1], vagy az alábbi táblázat szerint kell eljárni. A hígított oldat elkészítése közvetlenül a felhasználás előtt javasolt.

Iv. infúzióban beadandó mennyiség a 300 NE/ml (3 mg/ml) koncentrációra történt hígítást követően

Testtömeg	**Szükséges adag 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg)**		**A végső 300 NE (3 mg/ml) koncentrációjú hígításból beadandó mennyiség**
[ttkg]	**NE**	**[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

Artériás szárba adagolt injekció

Az enoxaparin-nátrium injekciót a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a trombusképződés megelőzésére az extracorporalis rendszerben.

Váltás enoxaparin-nátriumról orális antikoagulánsra

Váltás az enoxaparin-nátrium és K-vitamin antagonisták (Vitamin K antagonist-VKA) között
Fokozott klinikai monitorozás és laboratóriumi vizsgálatok végzése [prothrombin idő meghatározása Nemzetközi Normalizált Ráta (International Normalized Ratio =INR) alapján] szükséges a VKA hatásának követése érdekében.
Mivel a VKA maximális hatását bizonyos idő eltelte után fejti ki, az enoxaparin-nátrium kezelést változatlan dózisban addig kell folytatni, amíg az INR érték az indikációnak megfelelő terápiás tartományban marad két egymást követő vizsgálatban során.
A VKA kezelésben részesülő betegeknél, a VKA szedését abba kell hagyni, és az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor az INR érték a terápiás tartomány alá esik.

Váltás enoxaparin-nátrium és közvetlenül szájon át alkalmazandó antikoaguláns (direct oral anticoagulant-DOAC) között

Az enoxaparin-nátriummal kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium leállítása után a DOAC adagolását 0–2 órával előbb kezdjük meg, mint esedékes lenne a következő enoxaparin-nátrium adag. Ez megfelel a DOAC alkalmazási előírásának.
DOAC-vel kezelt betegnél az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor a DOAC soron következő adagját venné be a beteg.

Epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció során történő alkalmazás

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a neurológiai státusz körültekintő ellenőrzése szükséges az esetleges neuraxiális haematomák kialakulásának kockázatát illetően. (lásd 4.4 pont).

- *Megelőzés esetén alkalmazott dózisok*
  A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium megelőzésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 12 órának kell eltelnie.
  Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 12 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.
  Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 24 óra kihagyása.
  Neuraxiális anesztéziával a 2 órás preoperatív enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagolás megkezdése nem kompatibilis.

- *Kezelésre alkalmazott dózisok*
  A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium kezelésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 24 órának kell eltelnie (lásd továbbá a 4.3 pontot).
  Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 24 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.
  Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 48 óra kihagyása.
  Azoknál a betegeknél, akik az enoxaparin-nátriumot naponta két részletben kapják (tehát 75 NE/ttkg [0,75 mg/ttkg] napi 2-szer vagy 100 NE/ttkg [1 mg/ttkg] napi 2-szer, a második enoxaparin-nátrium adagot ki kell hagyni annak érdekében, hogy a katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig elegendő idő teljen el.

Az anti-Xa-szintek ezekben az időpontokban még mindig mérhetők, és a neuraxiális hematóma elkerülése késleltetett behelyezés/eltávolítás esetén sem garantált.
Hasonlóképpen, legalább 4 órának kell eltelnie az enoxaparin-nátrium következő dózisának beadása előtt a spinális/epidurális lumbálpunkció vagy a katéter eltávolítását követően az előny-kockázat mérlegelése alapján, figyelembe véve mind a trombózis, mind a vérzés kialakulásának kockázatát az adott beavatkozással, és a betegnél fennálló kockázati tényezőkkel összefüggésében.

4.3 Ellenjavallatok

Az enoxaparin-nátrium ellenjavallt az alábbi kórképekben:

- Enoxaparin-nátriummal, heparinnal vagy származékaival – ideértve a többi kis molekulatömegű heparinokat (LMWH) – vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szemben fennálló túlérzékenység;
- Immun-mediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán; vagy keringő antitestek jelenléte (lásd 4.4 pont);
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés és haemorrhagia nagyfokú kockázatával járó állapotok, ideértve a közelmúltban lezajlott haemorrhagiás stroke-ot, gasztrointesztinális fekélyt, vérzés nagyfokú kockázatával járó rosszindulatú daganatok jelenlétét, közelmúltban végzett agy-, gerinc vagy szemészeti műtétet, ismert vagy feltételezett nyelőcsővarixokat, arteriovenosus malformációkat, éraneurizmákat, illetve a nagyobb intraspinális vagy intracerebrális vaszkuláris deformitásokat;

- Spinális vagy epidurális anesztézia vagy helyi-regionális érzéstelenítés, amennyiben az enoxaparin-nátriumot az előző 24 óra folyamán alkalmazták (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

Az LMWH-k biológiai gyógyszerek. A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Általános megjegyzések

Az enoxaparin-nátrium nem váltható fel (egységre azonos mennyiségben) más kis molekulatömegű heparinokkal (LMWH). Ezek a termékek eltérnek a gyártási folyamatuk, molekulasúlyuk, specifikus anti-Xa- és anti-IIa-aktivitásuk, egységeik, adagolásuk, továbbá klinikai hatékonyságuk és biztonságosságuk szempontjából. Ez farmakokinetikai és ezzel összefüggő biológiai aktivitásbeli különbségeket eredményez (pl. antitrombin-hatás és trombocita-interakciók). Ezért alkalmazásukkor különös figyelem szükséges és minden egyes készítmény esetében elengedhetetlen a saját alkalmazási előírásuk utasításainak betartása.

HIT az anamnézisben (>100 nap)

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása ellenjavallt az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán szereplő immunmediált HIT vagy a vérben kimutatható antitestek jelenléte esetén (lásd 4.3 pont). Keringő antitestek még néhány év elteltével is jelen lehetnek a szervezetben.
Különös óvatossággal kell eljárni az enoxaparin-nátrium alkalmazásakor olyan betegek esetén, akiknél a kórtörténetben 100 napon túli HIT szerepel keringő antitestek jelenléte nélkül. Az enoxaparin-nátrium ilyen esetekben történő alkalmazásáról kizárólag az előny/kockázat gondos mérlegelése, és egyéb alternatív nem heparin terápiák (pl. danaparoid-nátrium vagy lepirudin) megfontolását követően lehet dönteni.

A trombocitaszám monitorozása

A 80 G/l alatti trombocitaszámú daganatos betegeknél a véralvadásgátló kezelés egyedi alapon mérlegelendő, és szoros monitorozás javasolt.

Az antitestmediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) kockázata szintén fennáll a kis molekulatömegű heparinoknál. Ha trombocitopénia lép fel, akkor az általában az enoxaparin-nátrium kezelés megkezdését követő 5. és 21. nap között jelentkezik.
A HIT kockázata nagyobb a posztoperatív betegek esetében, különösen szívműtétet követően, illetve daganatos betegeknél.
Ezért szükséges a trombocitaszám ellenőrzése az enoxaparin-kezelés elkezdése előtt, majd rendszeresen a kezelés időtartama alatt.
Amennyiben a klinikai tünetek HIT-re utalnak (artériás és/vagy vénás tromboembólia bármilyen új epizódja, az injekció beadásának helyén fellépő bármilyen fájdalmas bőrelváltozás, a kezelés során fellépő bármilyen allergiás vagy anafilaktoid reakció), a trombocitaszámot ellenőrizni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ilyen tünetek előfordulhatnak, és észlelésük esetén értesítsék háziorvosukat.
A gyakorlatban, amennyiben megerősítést nyer a trombocitaszám jelentős csökkenése (a kezdeti érték 30-50%-a), az enoxaparin-nátrium kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget egyéb alternatív, nem heparin típusú antikoaguláns kezelésre kell átállítani.

Vérzések

A többi véralvadásgátlóhoz hasonlóan, az enoxaparin-kezelés során is bárhol a szervezetben kialakulhat vérzés. Kialakulásakor fel kell deríteni a vérzés helyét és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Az enoxaparin-nátriumot – a többi antikoaguláns kezeléssel megegyezően–óvatosan kell alkalmazni a fokozott vérzési veszéllyel járó állapotokban, mint pl.
– a haemostasis zavara,
– peptikus fekély az anamnézisben,
– a közelmúltban zajlott ischaemiás stroke,
– súlyos artériás hipertónia,
– a közelmúltban keletkezett diabéteszes retinopátia,
– idegsebészeti beavatkozás vagy szemműtét a közelmúltban,
– a hemosztázisra ható gyógyszerek párhuzamos alkalmazása (ld. 4.5 pont),

Laboratóriumi vizsgálatok

A vénás tromboembólia megelőzésére alkalmazott enoxaparin dózis nem befolyásolja szignifikánsan a vérzési időt, az alvadási paramétereket, és nem hat a trombocitaaggregációra, illetve a fibrinogén-trombocita kötődésre sem.
Magasabb dózisok esetén előfordulhat az aktivált parciális tromboplasztinidő (aPTI) és az aktivált alvadási idő (aCT) növekedése. Az aPTI és az aCT növekedése nem mutat lineáris összefüggést az enoxaparin antitrombotikus hatásának fokozódásával és ezért nem alkalmas az enoxaparin hatásának követésére.

Spinális/epidurális anaesthesia vagy lumbálpunkció

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció nem hajtható végre az enoxaparin-nátrium terápiás adagjainak alkalmazását követő 24 órán belül (lásd még 4.3 pont).
Enoxaparin injekció és spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció együttes alkalmazása esetén neuraxiális hematóma eseteit jelentették, amelyek tartós vagy maradandó bénuláshoz vezethetnek. Ezen esetek ritkák az enoxaparin-nátrium napi egyszeri 4000 NE (40 mg) vagy ennél kisebb dózisának alkalmazásakor.
A hematóma kialakulásának nagyobb a kockázata operációt követően bennmaradó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló egyéb gyógyszerek (pl. nem-szteroid gyulladásgátlók) egyidejű alkalmazásakor, illetve traumás vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén, vagy az anamnézisben szereplő gerincműtét, illetve gerincdeformitás esetén.

Az epidurális vagy spinális altatás/érzéstelenítés, illetve lumbálpunkció és az enoxaparin-kezelés együttes alkalmazásából fakadó vérzési kockázat csökkentése érdekében az enoxaparin farmakokinetikai profilját minden esetben figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont). A katéter behelyezését vagy eltávolítását, illetve a lumbálpunkciót legjobb akkor elvégezni, amikor az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatása még gyenge. Azonban a pontos időzítés – amikor kialakul az adott betegnél a kellően alacsony antikoaguláns hatás – nem ismert. Külön figyelmet igényelnek azok a betegek, akiknél a kreatinin-clearance 15–30 ml/perc, mivel az enoxaparin eliminációs ideje ezeknél a betegeknél jóval hosszabb (lásd 4.2 pont).
Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a beteg gyakori ellenőrzése szükséges az esetleges neurológiai károsodás bármilyen jelének vagy tüneteinek észlelése érdekében, amilyen például a középvonalbeli hátfájás, a szenzoros és motoros kiesések (zsibbadás és gyengeség az alsó végtagokban), bél- és/vagy hólyagműködési zavarok. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a fenti jelek vagy tünetek bármelyikének észlelését azonnal jelezzék. Spinális hematóma tüneteinek gyanúja esetén sürgősen meg kell állapítani a diagnózist és a gerincvelői dekompressziót is magában foglaló kezelésre van szükség, bár előfordulhat, hogy a kezelés nem előzi meg vagy fordítja vissza a neurológiai következményeket.

Bőrnekrózis / cutan vasculitis

Bőrnekrózist és cutan vasculitist jelentettek LMWH-k alkalmazásával kapcsolatban. Ezen tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni.

Perkután koronária revaszkularizáció

Instabil angina, NSTEMI és STEMI kezelése miatt végzett koronária intervenció után – a vérzés kockázatának minimalizálása érdekében – az enoxaparin adagok beadásánál pontosan be kell tartani az adagolási időközöket. A PCI-t követően fontos a megfelelő vérzéscsillapítás biztosítása a beadás helyén is. Amennyiben záró eszközt alkalmaznak a vezetőkanül azonnal eltávolítható. Amennyiben manuális kompressziós módszert alkalmaznak, a vezetőkanül 6 órával az utolsó iv./sc. enoxaparin-nátrium adag beadását követően távolítható el. Amennyiben az enoxaparin-nátrium kezelés tovább folytatódik, a soron következő adagot a vezetőkanül eltávolítását követően 6-8 órával lehet beadni. Figyelni kell a vérzés vagy hematóma kialakulásának jeleit a beavatkozás helyén.

Akut infektív endocarditis

A heparin alkalmazása általában nem ajánlott akut infektív endocarditisben szenvedő betegek esetében a cerebrális vérzés kockázata miatt. Amennyiben az enoxaparin használata feltétlenül szükséges, arról kizárólag az egyéni előny–kockázat arány gondos mérlegelését követően lehet dönteni.

Mechanikus műbillentyű

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező betegeknél nem vizsgálták megfelelően az enoxaparin-nátriummal végzett tromboprofilaxist. A műbillentyű-trombózis izolált eseteiről beszámoltak mechanikus műbillentyűvel élő betegeknél, akik tromboprofilaxis céljából enoxaparin-nátriumot kaptak. Az adatok értékelését számos zavaró tényező (többek között az alapbetegség, illetve a klinikai adatok hiányosságai) korlátozza. Az esetek egy részében terhes anyáról volt szó, akiknél a trombózis az anya és a magzat halálát okozta.

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők

Az enoxaparin-nátrium mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők tromboprofilaxisát nem vizsgálták még megfelelően. Egy klinikai vizsgálatban, ahol a tromboembólia kockázatának csökkentésére mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél alkalmaztak enoxaparin-nátriumot 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) dózisban naponta kétszer, 8 nő közül 2-nél alakult ki vérrögösödés, ami a szívbillentyű elzáródásához, továbbá az anya és a magzat halálozáshoz vezetett. Forgalomba hozatal utáni időszakban szívbillentyű trombózis izolált eseteiről számoltak be enoxaparin-nátriumot kapó terhes nők esetében. Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél magasabb lehet a tromboembólia kialakulásának kockázata.

Idősek

Nem kell fokozott vérzésveszéllyel számolni profilaktikus dózisok alkalmazása esetén. Időseknél, különösen a ≥ 80 éveseknél, a terápiás dózistartományban adott heparin növeli a vérzéses komplikációk kockázatát. A 75 évnél idősebb, STEMI-vel kezelt betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt és megfontolandó a dózis csökkentése (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél növekszik az enoxaparin-nátrium expozíciója, ami fokozza a vérzés kockázatát. Ezeknél a betegeknél fokozott klinikai ellenőrzés ajánlott, és az anti-Xa aktivitás biológiai monitorozása megfontolandó (lásd 4.2 és 5.2 pont).
Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.
Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-30 ml/perc), az enoxaparin-nátrium jelentősen megnövekvő expozíciója miatt, terápiás és profilaktikus dózisban egyaránt az adag módosítása javasolt (lásd 4.2 pont).

Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása.

Májkárosodás

Az enoxaparin-nátriumot óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt. Az anti-Xa szintek monitorozásán alapuló dózismódosítás májcirrózisban szenvedő betegek esetében megtévesztő, ezért nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Kis testtömeg

Kis testtömegű nőknél (<45 ttkg), illetve férfiaknál (<57 ttkg) a profilaktikus (nem a testtömeg alapján kiszámolt) dózisok alkalmazásakor fokozott az enoxaparin-nátrium expozíció, ezért fokozott a vérzés kockázata. Ezért az ilyen betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt. (lásd 5.2 pont).

Túlsúlyos betegek

Túlsúlyos betegek esetében nagyobb a tromboembólia kialakulásának kockázata. A profilaktikus dózisok hatásosságát és biztonságosságát túlsúlyos betegek esetében (BMI > 30 ttkg/m^2) még nem határozták meg teljes mértékben, így a dózismódosításra vonatkozóan nincs megállapodás. Ezeket a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a tromboembólia jeleinek és tüneteinek kialakulása tekintetében.

Hyperkalaemia

A heparinok elnyomhatják az aldoszteron mellékvesebeli termelődését, ami hyperkalaemia kialakulásához vezet (lásd 4.8 pont), különösen diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, már fennálló metabolikus acidózis, esetén, illetve olyan gyógyszer szedésekor, amelyek ismerten növelik a káliumszintet (lásd 4.5 pont). A vér káliumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, különösen a kockázatnak kitett betegek esetében.

Nátrium-tartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Akut generalizált exanthemás pustulosis

Az akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP) ismeretlen gyakorisággal jelentették az enoxaparin-kezeléssel összefüggésben. A betegeket a gyógyszer felírásakor tájékoztatni kell a jelekről és tünetekről, és szorosan monitorozni kell a bőrreakciókat. Ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelentkezése esetén, az enoxaparint azonnal le kell állítani, és alternatív kezelést kell mérlegelni (adott esetben).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Együttes alkalmazása nem javasolt:

Hemosztázist befolyásoló gyógyszerek (lásd 4.4 pont)

Egyes szerek alkalmazását, amelyek hatással vannak a hemosztázisra – hacsak alkalmazásuk nem nélkülözhetetlen – az enoxaparin-nátrium-kezelés előtt abba kell hagyni. Ha a kombináció indokolt, az enoxaparin-nátriumot gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett kell alkalmazni. Ilyen gyógyszerek lehetnek:

- Szisztémásan alkalmazott szalicilátok, gyulladáscsökkentő adagban alkalmazott acetilszalicilsav, továbbá NSAID-k beleértve a ketorolakot is,

- Egyéb trombolitikumok (pl. altepláz, retepláz, sztreptokináz, tenektepláz, urokináz) és antikoagulánsok (lásd 4.2 pont).

Együttes alkalmazása óvatosságot igényel

Az alábbi gyógyszerek óvatossággal adhatók együtt az enoxaparin-nátriummal:
- *Hemosztázisra ható egyéb gyógyszerek, például:*
  - Trombocitaaggregáció-gátló szerek, ideértve az acetilszalicilsavat trombocitaaggregáció-gátló adagban (kardioprotekció), klopidogrel, tiklopidin, és akut koronária szindróma javallatban alkalmazott glükoprotein IIb/IIIa antagonisták (a vérzés kockázata miatt),
  - Dextran 40,
  - szisztémásan alkalmazott glükokortikoidok.

- *Káliumszintet növelő gyógyszerek:*

A káliumszintet növelő gyógyszerek óvatosan alkalmazhatók enoxaparin-nátriummal párhuzamosan gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett (lásd 4.4 és 4.8 pontok).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség
Humán alkalmazás esetében nem bizonyított, hogy az enoxaparin átjut a placentán a terhesség második és a harmadik trimeszterében. Az első trimeszterre vonatkozóan nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok nem mutattak semmiféle fötotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot (lásd 5.3 pont). Állatkísérletek adatai szerint az enoxaparin csekély mértékben jut át a placentán.
Az enoxaparin-nátrium terhességben kizárólag akkor alkalmazható, ha azt az orvos elengedhetetlenül szükségesnek ítéli.

Az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő terhes nők gondos monitorozása szükséges a vérzés kialakulása vagy a fokozott antikoaguláció szempontjából, és figyelmeztetni kell a vérzések kialakulásának kockázatára. Általánosságban, a rendelkezésre álló adatok nem utalnak a vérzések, trombocitopénia vagy oszteoporózis kialakulásának fokozott kockázatára a mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők esetében a nem terhes nők csoportjához képest (lásd 4.4 pont).

Tervezett epidurális anesztézia esetén a beavatkozást megelőzően az enoxaparin-nátrium kezelés abbahagyása javasolt (lásd 4.4 pont).

Szoptatás
Nem ismert, hogy az enoxaparin változatlan formában kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Laktáló patkányokban az enoxaparin és metabolitjainak koncentrációja az anyatejben igen alacsony.
Az enoxaparin-nátrium *per os* felszívódása valószínűtlen. Az Inhixa szoptatás alatt alkalmazható.

Termékenység
A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az állatkísérletek nem mutattak semmilyen termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az enoxaparin-nátrium nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az enoxaparin-nátrium hatásait klinikai vizsgálataiba több mint 15 000 beteget vontak be, köztük 1776 beteget DVT profilaxisa céljából kezeltek ortopédiai vagy hasi műtétet követően tromboembóliás

szövődmény kockázata miatt; 1169 beteget DVT profilaxisa céljából akut belgyógyászati betegség kapcsán nagymértékben korlátozott mobilitás miatt; 559 beteget tüdőembóliával kísért vagy nem kísért mélyvénás trombózis kezelése céljából; 1578 beteget instabil angina vagy Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése céljából; 10 176 beteget akut STEMI kezelése céljából.
Az enoxaparin-nátrium adagolási módja az indikációktól függően eltérő volt ezekben a klinikai vizsgálatokban. Az enoxaparin-nátrium dózisa a DVT megelőzésére műtétet követően vagy akut betegségben szenvedő, nagymértékben immobilizált páciensek esetében 4,000 NE (40 mg) volt naponta egyszer, sc. injekció formájában alkalmazva. Pulmonális embóliával (PE) vagy anélkül jelentkező DVT esetén a páciensek 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) dózisú, vagy napi egyszeri alkalommal 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) dózisú enoxaparin-nátrium-kezelésben részesültek sc. injekció formájában. A klinikai vizsgálatokban instabil angina és Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése esetén az alkalmazott dózis 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) volt sc. injekció formájában, továbbá akut STEMI- esetében az enoxaparin-nátrium adagja 3000 NE (30 mg) iv. bólust követően 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) volt sc. alkalmazva, 12 óránként.

A klinikai vizsgálatok soránfelsorolása

Az enoxaparin biztonságossági profilja aktív daganatos betegeknél a DVT és PE hosszú távú kezelésére, hasonló a DVT és PE kezelése indikációban megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Az enoxaparin-kezeléssel összefüggésben akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP) jelentkezéséről számoltak be (lásd 4.4 pont).

Azokat a nemkívánatos hatásokat, amelyekről a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal utáni időszakban számoltak be, a *jel jelzi.
Ezek a következő gyakoriságok szerint fordultak elő: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100–<1/10); nem gyakori (≥ 1/1000–<1/100); ritka (≥1/10 000–<1/1000); nagyon ritka (<1/10 000), vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg). A szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek
- Gyakori: Vérzés, vérzés okozta anémia*, trombocitopénia, trombocitózis.
- Ritka: Eozinofilia*
- Ritka: Trombózissal járó immunoallergiás trombocitopénia néhány esetben a trombózis szövődményeként szervi infarktus vagy végtagi ischaemia jelentkezett (lásd 4.4 pont).

Immunrendszeri betegségek
- Gyakori: Allergiás reakció
- Ritka: Anafilaxiás/anafilaktoid reakciók, beleértve a sokkot is *

Idegrendszeri betegségek és tünetek
- Gyakori: Fejfájás*

Érbetegségek és tünetek
- Ritka: Spinális hematóma* (vagy neuraxiális hematóma). Ezek az események változó mértékű neurológiai károsodást eredményeztek, beleértve a tartós vagy maradandó bénulást (lásd 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek
- Nagyon gyakori: Májenzimszint-emelkedés (főleg transzaminázok , a normál értékek felső határának >3-szorosa)
- Nem gyakori: Hepatocelluláris májkárosodás *,
- Ritka: Kolesztatikus májkárosodás *

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei
- Gyakori: Urtikária, pruritusz, eritéma
- Nem gyakori: Bullózus dermatitisz

- Ritka: Alopécia*
- Ritka: Cutan vasculitis*, bőrnekrózis* általában az injekció helyén fordul elő (ezeket a bőrjelenségeket általában purpura vagy infiltrálódó és fájdalmas eritemotózus plakkok megjelenése előzi meg).
  Csomók az injekció beadásának helyén * (gyulladásos csomók, melyek nem enoxaparin-tartalmú cisztikus képződmények). Ezek néhány nap alatt felszívódnak és nem teszik szükségessé a kezelés felfüggesztését.
- Nem ismert: Akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP)

A csont- és izomrendszer valamint a kötőszövet betegségei és tünetei
- Ritka: Oszteoporózis* hosszú távú (3 hónapnál tovább tartó) kezelést követően

Általános tünetek, és az alkalmazás helyén fellépő reakciók
- Gyakori: Az injekció beadásának helyén jelentkező hematóma, fájdalom és egyéb reakciók (például ödéma, vérzés, hiperszenzitivitás, gyulladás, csomó, fájdalom vagy reakció)
- Nem gyakori: Lokális irritáció; bőrnekrózis az injekció beadásának helyén

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei
- Ritka: Hyperkalaemia*(lásd 4.4 és 4.5 pontok)

A kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzések
Ezek közé tartoztak a súlyos vérzések, amelyeket a betegek mintegy 4,2%-ánál jelentettek (sebészeti beavatkozáson átesett betegek). Ezek közül némelyik halálos kimenetelű volt. A sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél a vérzéses szövődményeket akkor sorolták a súlyos kategóriába, (1) ha a vérzés jelentős klinikai következménnyel járt, vagy ha (2) $\geq$ 2 g/dl hemoglobinszint-csökkenés következett be, illetve 2 vagy több egység vérkészítmény transzfúziója vált szükségessé. A retroperitoneális és intrakraniális vérzéseket mindig a súlyos kategóriába sorolták.
A többi antikoaguláns szerhez hasonlóan, bizonyos kockázati tényezők egyidejű fennállása esetén vérzés jelentkezhet. Ezek közé sorolhatók: vérzésre hajlamosító organikus léziók, invazív beavatkozások vagy egyéb hemosztázisra ható gyógyszerek egyidejű alkalmazása (lásd a 4.4 és 4.5 pont alatt).

MedDRA szervrend-szerek szerinti osztályozás	**Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél**	**Profilaxis belgyógyászati betegeknél**	**Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül**	**A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél**	**Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése**	**Akut STEMI kezelése**
Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek	*Nagyon gyakori:* Vérzés [α]	*Gyakori:* Vérzés [α]	*Nagyon gyakori:* Vérzés [α]	*Gyakori* [b]*:* **Vérzés**	*Gyakori:* Vérzés [α]	*Gyakori:* Vérzés [α]
	Ritka: Retro-peritoneális vérzés		*Nem gyakori:* Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés		*Ritka:* Retro-peritoneális vérzés	*Nem gyakori:* Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés

[α] például hematóma, nem a beadás helyén jelentkező véraláfutás, sebhematóma, hematúria, orrvérzés és emésztőrendszeri vérzés.
[b]: a gyakoriság egy 3526 beteget magában foglaló regiszterrel végzett retrospektív vizsgálaton alapul (lásd 5.1 pont)

Trombocitopénia és trombocitózis (Lásd 4.4 pont: A trombocitaszám monitorozása)

MedDRA szerv-rendszerek szerinti osztályozás	**Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél**	**Profilaxis belgyógyászati betegeknél**	**Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül**	**A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél**	**Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése**	**Akut STEMI kezelése**
Vérképző-szervi és nyirokrendszeri betegségek	*Nagyon gyakori:* Trombocitózis [ß]	*Nem gyakori:* Trombocito-pénia	*Nagyon gyakori:* Trombocitózis [ß]	*Nem ismert:* Trombocitopénia	*Nem gyakori:* Trombocito-pénia	*Gyakori:* Trombocitózis[ß] Trombocito-pénia
	Gyakori: Trombocitopénia		*Gyakori:* Trombocitopénia			*Nagyon ritka:* Immun-allergiás trombocitopénia

[ß] emelkedett vérlemezkeszám: > 400 G/l

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Jelek és tünetek

Az enoxaparin-nátrium esetleges túladagolása intravénás, extrakorporális vagy szubkután alkalmazást követően vérzéses szövődményekhez vezethet. *Per os* alkalmazva még nagy adag esetén sem valószínű, hogy az enoxaparin-nátrium felszívódik.

Kezelés

Az antikoaguláns hatás nagymértékben közömbösíthető intravénásan alkalmazott, lassú protamin injekcióval. A protamin adagja a beadott enoxaparin-nátrium mennyiségétől függ, 1 mg protamin 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatását közömbösíti, amennyiben az enoxaparin alkalmazása 8 órán belül történt. Amennyiben több, mint 8 óra telt el az enoxaparin alkalmazása óta, vagy ha úgy határoznak, hogy egy második adag protamin adása szükséges, akkor infúzió formájában 0,5 mg protamin adható minden 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium közömbösítésére. 12 órával az enoxaparin-nátrium injekciót követően nem szükséges a protamint alkalmazni. Azonban még nagy

dózisú protaminnal sem közömbösíthető teljesen az enoxaparin anti-Xa aktivitása (legfeljebb 60%-ban) (lásd a protamin sók alkalmazására vonatkozó utasításokat).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antitrombotikus gyógyszerek, heparin csoport. ATC kód: B01A B05

Az Inhixa hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (http://www.ema.europa.eu) érhető el.

Farmakodinámiás hatások

Az enoxaparin alacsony, hozzávetőlegesen 4500 dalton molekulatömegű heparin, amelyben szétválik a standard heparin antitrombotikus és antikoaguláns hatása. A hatóanyag egy nátriumsó.

In vitro tisztított rendszerben az enoxaparin-nátriumnak erős anti-Xa aktivitása (körülbelül 100 NE/mg) és gyenge anti-Iia- vagy antitrombin-aktivitása (körülbelül 28 NE/mg) van; ezek aránya 3,6. Ezek az antikoaguláns hatások antitrombin- III (ATIII) által mediáltak és emberben antitrombotikus aktivitást eredményeznek.

Az anti-Xa/Iia aktivitáson túl az enoxaparin-nátrium további antitrombotikus és gyulladásgátló tulajdonságait azonosították egészséges vizsgálati alanyokban és betegekben, valamint nem klinikai modellekben. Ezek közé a tulajdonságok közé sorolható egyéb véralvadási faktorok, mint pl. a VIIa faktor ATIII függő gátlása, az endogén Szöveti Faktor Útvonal Inhibitor (TFPI) felszabadulásának serkentése, valamint a von Willebrand faktor (vWF) vaszkuláris endotélből a vérkeringésbe történő felszabadulásának csökkentése. Ezek a faktorok ismerten hozzájárulnak az enoxaparin-nátrium teljes antitrombotikus hatásához.
Megelőző terápiaként alkalmazva az enoxaparin-nátrium nem módosítja szignifikáns mértékben az aPTI-t. Kuratív terápiaként alkalmazva a maximális hatás elérésekor aPTI a kontroll idő 1,5-2,2-szeresére növekedhet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Vénás tromboembóliás esemény (VTE) megelőzése műtét kapcsán

A VTE kiterjesztett profilaxisa ortopédiai műtétet követően
VTE kiterjesztett profilaxisában végzett kettős vak vizsgálatban, amelyben 179, VTE-vel előzőleg nem kezelt, csípőprotézis-műtéten átesett beteg vett részt, és a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=90), vagy placebót (n=89) kaptak. A mélyvénás trombózis (DVT) incidenciája a kiterjesztett profilaxis során szignifikánsan alacsonyabb volt az enoxaparin-nátrium esetében a placebohoz képest. Nem számoltak be tüdőembólia előfordulásáról, és nem jelentkezett jelentős vérzés.
A hatásosságra vonatkozó adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	**Placebo naponta egyszer, sc. n (%)**
Kiterjesztett profilaxisban részesült összes beteg	90 (100)	89 (100)
Összes VTE	6 (6,6)	18 (20,2)

• Összes DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximális DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p-érték vs placebo=0,008 #p-érték vs placebo=0,537		

Egy másik kettős vak vizsgálatban, amelyet 262, VTE-vel nem érintett, csípőprotézis műtéten átesett beteg részvételével végeztek, és ahol a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=131), vagy placebót (n=131) kaptak. A VTE incidenciája az első vizsgálathoz hasonlóan szignifikánsan alacsonyabb volt a kiterjesztett profilaxis során az enoxaparin-nátrium csoportban, mint a placebocsoportban mind az összesített VTE (enoxaparin-nátrium: 21 [16%], illetve placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), mind a proximális DVT (enoxaparin-nátrium: 8 [6,1%], illetve placebo: 28 [21,4%]; p=<0,001) tekintetében. A jelentős vérzések tekintetében nem mutatkozott eltérés az enoxaparin-nátriumot és a placebót kapó csoport között.

- *A mélyvénás trombózis (DVT) kiterjesztett profilaxisa onkológiai műtét kapcsán*

Egy kettős vak, multicentrikus vizsgálatban az enoxaparin-nátrium négy hétig, illetve egy hétig alkalmazott profilaktikus adagjának hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze 332 olyan betegnél, akiknél hasi vagy medenceűri daganat eltávolítására elektív műtétet hajtottak végre. A betegek 6–10 napig naponta kaptak enoxaparin-nátriumot (4000 NE (40 mg)sc.), majd véletlen besorolás alapján újabb 21 napig kaptak enoxaparin-nátriumot, vagy placebót. Kétoldali venográfiát végeztek a 25. és a 31. nap között, illetve korábban, ha a vénás tromboembólia tüneteit észlelték. A betegeket három hónapig követték. A hasi vagy medencei daganat műtétjét követően az négyhetes enoxaparin-nátrium profilaxis szignifikánsan csökkentette a venográfiával kimutatott trombózis incidenciáját az egyhetes enoxaparin-nátrium profilaxishoz képest. A kettős vak fázis végén a vénás tromboembólia előfordulási aránya 12,0% (n=20) volt a placebocsoportban, illetve 4,8% (n=8) az enoxaparin-nátriumot csoportban; p=0,02. Ez a különbség három hónap elteltével is fennállt (13,8% szemben az 5,5%-kal [n=23 versus 9], p=0,01). A vérzés vagy egyéb szövődmények tekintetében nem jelentkeztek különbségek sem a kettős vak, sem a követéses fázisban.

Vénás tromboembólia megelőzése akut belgyógyászati betegség miatt várhatóan csökkent mobilitású betegeknél

Egy kettős vak, multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban naponta egyszer, sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) és 4000 NE (40 mg) adagját hasonlították össze a placebóval DVT megelőzésében akut betegség miatt korlátozott mobilitású belgyógyászati betegeknél (definíció: a megtett távolság <10 méter ≤3 nap alatt). A vizsgálatban szívelégtelenségben (NYHA III. vagy IV. stádium); akut légzési elégtelenségben, szövődményekkel járó krónikus légzési elégtelenségben, valamint akut fertőzésben vagy akut reumás betegségben szenvedő betegeket vonták be, ha a VTE-nek legalább egy kockázati tényezője is fennállt (≥75 éves életkor, daganat, korábbi VTE, obezitás, visszértágulat, hormonkezelés, valamint krónikus szív- vagy légzési elégtelenség).
Összesen 1102 beteget vontak be a vizsgálatba, és 1073 beteg részesült 6–14 napig tartó kezelésben (az átlagos időtartam 7 nap volt). Az enoxaparin-nátrium naponta egyszer 4000 NE (40 mg) sc. adagja szignifikánsan csökkentette a VTE incidenciáját a placebóhoz képest.
A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	**Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)**	**Placebo n (%)**
Az összes, akut betegséggel kezelt belgyógyászati beteg	287 (100)	291 (100)	288 (100)

Összes VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Összes DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximális DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = vénás tromboembóliás események, beleértve a DVT-t, PE-t, valamint a tromboembóliás eredetűnek ítélt halálozást is * p-érték vs placebo =0,0002			

A beválasztást követően körülbelül 3 hónappal a VTE incidenciája szignifikánsan alacsonyabb maradt a 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban.
Az összes vérzés előfordulása 8,6%, a jelentős vérzéseké 1,1% volt a placebocsoportban, 11,7% és 0,3% a az enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagjával, valamint 12,6% és 1,7% az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) adagjával.

PE-vel kísért vagy a nélküli DVT kezelése

Egy multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban 900, tüdőembóliával (PE) kísért vagy a nélküli, akut alsó végtagi mélyvénás trombózissal érintett beteget randomizáltak kórházi kezelésre a következők szerint: (i) naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) sc. enoxaparin-nátrium, (ii) 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. enoxaparin-nátrium vagy (iii) iv. bolus heparin (5000 NE), amelyet folyamatos infúzió követett (a cél az 55–85 másodperces aPTI elérése volt). Összesen 900 beteget randomizáltak, és valamennyi beteg kapott kezelést. Minden beteg warfarin-nátriumot is kapott (a dózist a protrombin idő alapján módosították, hogy az INR értéke 2,0–3,0 közötti legyen), amelyet az enoxaparin-nátrium vagy a hagyományos heparinterápia megkezdése után 72 órán belül kezdtek meg és 90 napig folytattak. Enoxaparin-nátriumot vagy hagyományos heparinterápiát alkalmaztak legalább 5 napig, illetve mindaddig, amíg a megcélzott warfarin-nátrium INR értéket el nem érték. Mindkét enoxaparin-nátrium kezelési protokoll egyenértékű volt a hagyományos heparinterápiával a kiújuló vénás tromboembolizáció (DVT és/vagy PE) kockázatának csökkentése tekintetében.
A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) naponta egyszer, sc. n (%)	**Enoxaparin-nátrium 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) naponta kétszer, sc. n (%)**	**Heparin aPTI-hez igazított iv. terápia n (%)**
Az összes PE-vel kísért vagy a nélküli DVT-vel kezelt beteg	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Összes VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Csak DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximális DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = vénás tromboembóliás esemény (mély vénás trombózis és/vagy tüdőembólia) Az összes VTE kezelési különbsége: CI (95%): - napi egyszeri enoxaparin-nátrium vs heparin (-3,0–3,5) - 12 óránként alkalmazott enoxaparin-nátrium vs heparin (-4,2–1,7).			

Jelentős vérzés 1,7%-ban jelentkezett a napi egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) enoxaparin-nátriumot, 1,3%-ban a napi kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) enoxaparin-nátriumot, valamint 2,1%-ban a heparint alkalmazó csoportban.

A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és a kiújulás megelőzése aktív daganatos betegeknél

A korlátozott számú beteggel végzett klinikai vizsgálatokban a 3–6 hónapig, naponta egyszer vagy kétszer adott enoxaparinnal kezelt betegek esetében, a jelentések alapján a kiújuló VTE aránya hasonlónak mutatkozott a warfarinéhoz.

A való életben észlelt hatékonyságot a VTE-ben és egyéb trombotikus állapotokban szenvedő betegeket magában foglaló nemzetközi RIETE regiszterből származó 4451, tüneteket mutató VTE-ben és aktív daganatos megbetegedésben szenvedő betegből álló kohorszban értékelték. 3526 beteg kapott sc. enoxaparint 6 hónapon át, 925 beteg pedig tinzaparin vagy dalteparin sc. készítményt. A 3526 enoxaparin-kezelésben részesülő beteg közül 891 beteg kezdeti kezelésként és 6 hónapos hosszú távú kezelésként naponta 1,5 mg/ttkg enoxaparint kapott (kizárólag naponta egyszeri kezelés), 1854 betegnél alkalmaztak kezdeti kezelésként és legfeljebb 6 hónapig hosszú távú kezelésként naponta kétszer 1,0 mg/ttkg enoxaparint (kizárólag naponta kétszeri kezelés), és 687 beteg kapott kezdeti kezelésként naponta kétszer 1,0 mg/ttkg enoxaparint, majd legfeljebb 6 hónapig hosszú távú kezelésként naponta egyszer 1,5 mg/ttkg enoxaparint (naponta kétszeri - naponta egyszeri kezelés kombinálva). A kezelés átlagos időtartama a kezelés megváltoztatásáig 17 nap, a medián időtartama pedig 8 nap volt. A két kezelési csoport között nem volt szignifikáns különbség a VTE kiújulási aránya tekintetében (lásd a táblázatot); az enoxaparin megfelelt az előre meghatározott 1,5-ös non-inferioritási kritériumnak (a releváns kovariánsokkal korrigált HR 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). A két kezelési csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a súlyos (halálos vagy nem halálos) vérzés és a teljes halálozás relatív kockázata tekintetében (lásd a táblázatot).

Táblázat. Hatásossági és biztonságossági eredmények a RIETECAT vizsgálatban

Eredmény	**Enoxaparin n=3526**	**Más LMWH n=925**	**Korrigált relatív hazárd enoxaparin/más LMWH [95%-os konfidenciaintervallum]**
VTE kiújulása	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Súlyos vérzés	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Nem súlyos vérzés	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Teljes halál	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Az alábbiakban áttekintést adunk a 6 hónapos kezelést befejezők eredményeiről a RIETECAT vizsgálatban alkalmazott kezelési rezsimek szerinti bontásban:

Táblázat. 6 hónapos eredmények a 6 hónapos kezelést befejező betegeknél, a különböző rezsimek szerinti bontásban

Eredmény N (%) (95% CI)	**Enoxaparin mindegyik rezsim**						**Az Európai Unióban engedélyezett LMWH-k**
	Enoxaparin mindegyik rezsim	**Enoxaparin naponta egyszer**	**Enoxaparin naponta kétszer**	**Enoxaparin naponta kétszeri adagolásról váltás naponta egyszeri adagolásra**	**Enoxaparin naponta egyszeri adagolásról váltás naponta kétszeri adagolásra**	**Enoxaparin egynél több váltás**	

	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE kiújulása	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%)
Súlyos vérzés (halálos vagy nem halálos)	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%)
Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzések	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%)
Teljes halálozás	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%)
Halálos PE vagy halálos vérzés miatti halálozás	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%)
Minden adat 95%-os CI értékkel							

Instabil angina és nem ST-elevációval járó miokardiális infarktus kezelése

Egy nagy volumenű, multicentrikus vizsgálatba 3171 beteget választottak be, instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus akut fázisában. A betegeket úgy randomizálták, hogy napi egyszer 100-325 mg acetilszalicilsav alkalmazása mellett 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. enoxaparin-nátriumot, vagy nem frakcionált iv. heparint kaptak az aPTI-hez igazítva. A betegeket minimum 2 napig, maximum 8 napig kellett kórházi kezelésben részesíteni, amíg vagy az állapotuk klinikailag stabilizálódott, vagy revaszkularizációs beavatkozás történt, vagy elbocsátották őket. A betegeket 30 napig követték. A heparinhoz képest az enoxaparin-nátrium szignifikánsan csökkentette az angina pectoris, a miokardiális infarktus és a halál kombinált incidenciáját, amely a 14. napra 19,8%-ról 16,6%-ra csökkent (a relatív kockázat csökkenése 16,2%). A kombinált incidencia csökkenése 30 nap után is fennmaradt (23,3%-ról 19,8%-ra; a relatív kockázat 15%-os csökkenése).
Nem volt szignifikáns különbség a jelentős vérzések tekintetében, noha gyakrabban alakult ki vérzés a sc. injekció beadási helyén.

ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus kezelése (STEMI)

Egy nagy volumenű multicentrikus vizsgálatban 20 479 fibrinolitikus terápiára alkalmas STEMI beteget randomizáltak vagy enoxaparin-nátrium kezelésre egyszeri 3000 NE (30 mg) iv. bólusban és azzal egyidőben további 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. injekció formájában, amelyet 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. adagok követtek 12 óránként; vagy intravénásan alkalmazott, az aktivált tromboplasztinidőhöz (aPTI) igazított nem-frakcionált heparin kezelésre 48 órán át. Valamennyi beteg legalább 30 napon keresztül acetilszalicilsav-kezelésben is részesült. Az enoxaparin-nátrium adagolási stratégiáját a súlyos vesekárosodásban szenvedő és a 75 éves vagy idősebb betegek esetén módosították. Az sc. enoxaparin-nátrium injekciókat a kórházi elbocsátás idejéig, vagy maximum 8 napig (amelyik előbb bekövetkezett) alkalmazták.
4716 perkután koronária intervencióval kezelt beteg kapott vak elrendezés szerinti adjuváns, antitrombotikus vizsgálati gyógyszert. Ebből következően az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő beteg esetén a PCI enoxaparin-nátrium kezelés mellett zajlott (átállás nélkül) a korábbi klinikai vizsgálatokban meghatározott adagolás szerint, pl. nem adtak újabb adagot abban az esetben, ha az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán belül adták be, illetve 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg) enoxaparin-nátrium iv. bólust alkalmaztak, amennyiben az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be.

Az enoxaparin-nátrium a nem-frakcionált heparinhoz képest 17%-os relatív rizikócsökkenéssel, szignifikánsan csökkentette ($p<0,001$) az elsődleges végpont, a bármely okból bekövetkezett halál vagy az ismételt miokardiális infarktus (összesített végpont) incidenciáját a randomizálást követő első 30 napon belül (9,9% az enoxaparin-nátrium csoportban; 12,0% a nem-frakcionált heparin csoportban).
Az enoxaparin-nátrium kezelés előnyei, melyek számos hatásossági végpontban megnyilvánultak, a 48. órában jelentkeztek, amikor az ismételt miokardiális infarktus relatív kockázatának 35%-os csökkenését észlelték a nem-frakcionált heparint alkalmazó csoporthoz képest ($p<0,001$).
Az enoxaparin-nátrium kedvező hatása az elsődleges végpont tekintetében egységesen megmutatkozott valamennyi kulcsfontosságú alcsoportban, így az életkor, a nem, az infarktus lokalizációja, az anamnézisben szereplő cukorbetegség, az anamnézisben szereplő miokardiális infarktus, az alkalmazott fibrinolitikum típusa és a vizsgálati gyógyszer alkalmazásáig eltelt idő vonatkozásában.
Az enoxaparin-nátrium kezelés hatása szignifikánsan kedvezőbb volt a nem-frakcionált heparinhoz viszonyítva a randomizációt követő 30 napon belül a PCI-vel kezelt (23%-os relatív rizikócsökkenés) vagy a csak gyógyszeres kezelésben részesült betegek esetén (15%-os relatív rizikócsökkenés, $p=0,27$ az interakcióra).
Az összetett végpont (halál, újabb miokardiális infarktus vagy koponyaűri vérzés a 30. napig) aránya (a nettó klinikai előny mérőszáma) szignifikánsan ritkábban következett be ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (10,1%) a heparincsoporttal összehasonlítva (12,2%), ami a relatív kockázat 17%-os csökkenését jelenti az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülők javára.
A jelentős vérzés incidenciája a 30 napon szignifikánsan magasabb volt ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (2,1%), mint a heparincsoportban (1,4%). A gyomor-bélrendszeri vérzés incidenciája magasabb volt az enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban (0,5%), mint a heparincsoportban (0,1%), míg a koponyaűri vérzés incidenciája hasonló volt mindkét csoportban (enoxaparin-nátriummal 0,8%, heparinnal 0,7%).
Az enoxaparin-nátrium kezelés első 30 napja során megfigyelt elsődleges végpontra gyakorolt kedvező hatása fennmaradt a 12 hónapos követési periódus alatt.

Májkárosodás

Irodalmi adatok alapján a májcirrózisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B-C stádium) az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) dózisban alkalmazva biztonságosnak és hatásosnak tűnik a véna portae-trombózis megelőzésében, azonban figyelembe kell venni, hogy a közölt vizsgálatoknak korlátai lehetnek. Májkárosodásban szenvedő betegek esetében óvatosan kell eljárni a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt (lásd 4.4 pont). Májcirrózisban szenvedő betegek esetében (Child-Pugh A, B vagy C stádium) nem végeztek formális dóziskereső klinikai vizsgálatokat.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános jellemzők

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikai paramétereit elsősorban a plazma anti-Xa, valamint az anti-IIa aktivitásának időbeli változása alapján tanulmányozták a javasolt dózistartományokban, egyszeri és ismételt sc. alkalmazást, illetve az egyszeri iv. beadást követően. Az anti-Xa és az anti-IIa farmakokinetikai aktivitások mennyiségi meghatározására validált amidolítikus módszerekkel került sor.

Felszívódás

Az enoxaparin-nátrium abszolút biohasznosulása sc. injekció után az anti-Xa aktivitás szerint közel 100%.

Különféle adagokat, gyógyszerformákat és adagolási rendeket lehet alkalmazni:
Az átlagos maximális plazma anti-Xa aktivitás a sc. injekció után 3–5 órával figyelhető meg és 2000 NE, 4000 NE, 100 NE/ttkg és 150 NE/ttkg (20 mg, 40 mg, 1 mg/ttkg és 1,5 mg/ttkg) adagban

történő egyszeri sc. adagolás után az anti Xa aktivitás körülbelül eléri a 0,2, 0,4, 1,0 illetve 1,3 anti-Xa NE/ml-t.

3000 NE (30 mg) iv. bolus, majd közvetlenül utána 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. adagolás hatására a kiindulási maximális anti-Xa szint 1,16 NE/ml-nek adódott (n=16), az átlagos expozíció pedig a dinamikus egyensúlyi szint 88%-ának felelt meg. A dinamikus egyensúlyi állapot a kezelés második napján áll be.

Ismételt sc. alkalmazással, napi egyszeri 4000 NE (40 mg) és napi egyszeri 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) protokollok mellett egészséges önkénteseknél a dinamikus egyensúlyi állapot a 2. napon állt be, az átlagos expozíciós arány hozzávetőlegesen 15%-kal magasabb volt, mint egy egyszeri adagolást követően. A napi kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. protokollal a dinamikus egyensúlyi állapot a 3-4. napon áll be; az átlag expozíció körülbelül 65%-kal magasabb, mint egyszeri adagolást követően, az anti-Xa aktivitási szint középértékének maximuma és mélypontja körülbelül 1,2 illetve 0,52 NE/ml.

Az injekció térfogata és dóziskoncentrációja a 100–200 mg/ml tartományban nem befolyásolja a farmakokinetikai paramétereket egészséges önkénteseknél.
Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája a javasolt dózistartományokban lineárisnak mutatkozik.
Az egyéni betegeken belüli és betegek közti variabilitás kismértékű. Ismételt sc. alkalmazást követően nem jelentkezik akkumuláció.

A plazma anti-IIa aktivitása sc. alkalmazást követően hozzávetőlegesen tízszer alacsonyabb, mint az anti-Xa aktivitás. Az anti-IIa aktivitási szint átlagának maximuma hozzávetőlegesen 3–4 órával az sc. injekciót követően figyeltek meg, ami naponta kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) és naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) ismételt alkalmazása után 0,13 NE/ml illetve 0,19 NE/ml értékeket ér el.

Eloszlás

Az enoxaparin-nátrium anti-Xa aktivitás tényleges megoszlási térfogata körülbelül 4,3 liter, és megközelíti a vértérfogatot.

Biotranszformáció

Az enoxaparin-nátrium elsősorban a májban metabolizálódik deszulfatációval és/vagy depolimerizációval, kisebb molekulasúlyú részekre, és ezzel együtt a biológiai hatékonyság nagyban csökken.

Elimináció

Az enoxaparin-nátrium lassan kiürülő anyag, 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) 6 órás iv. infúziót követően az átlagos anti-Xa plazmaclearance 0,74 l/h.
Az elimináció monofázisosnak tűnik, a felezési idő körülbelül az egyszeri sc. dózis utáni 5 órától az ismételt adagolást követő 7 óráig terjed.
Az aktív fragmentumok veseclearance-e a beadott adag hozzávetőlegesen 10%-ának felel meg, az aktív és nem aktív fragmentumok vesén keresztüli teljes kiürülése pedig a dózis 40%-át teszi ki.

Különleges betegcsoportok

Idősek
Egy populációs szintű farmakokinetikai elemzés eredményei alapján az enoxaparin-nátrium kinetikai profilja időseknél normál vesefunkció esetén nem tér el a fiatalabbakétól Mivel azonban a vesefunkció az életkor előrehaladtával beszűkül, idős betegeknél csökkenhet az enoxaparin-nátrium eliminációja (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás
Egy vizsgálatban, amelyben előrehaladott cirrózisban szenvedő betegeket kezeltek napi egyszeri 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal, a maximális anti-Xa aktivitás csökkenése a májkárosodás

súlyosságának mértékével függött össze (Child–Pugh stádiumok szerint), amit elsősorban annak tulajdonítottak, hogy a májkárosodásban szenvedő betegeknél az ATIII-szint a csökkent ATIII szintézis következtében alacsonyabb.

Vesekárosodás
Az anti-Xa plazmaclearance és a kreatinin-clearance között lineáris kapcsolat figyelhető meg dinamikus egyensúlyi állapotban, ami arra utal, hogy vesekárosodás esetén a betegekben csökken az enoxaparin-nátrium clearance-e. Közepes (kreatinin-clearance 30–50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50–80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetében napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adagolása mellett kis mértékben növekszik az anti-XA expozíció, amelyet az AUC értéke jellemez dinamikus egyensúlyi állapotban. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/perc) napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adagolása mellett az AUC-érték szignifikánsan, átlagosan 65%-kal emelkedik dinamikus egyensúlyi állapotban (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hemodialízis
Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája hasonlónak tűnt a kontrollcsoportban tapasztalthoz egyszeri 25 NE, 50 NE, vagy 100 NE/ttkg (0,25, 0,50 vagy 1,0 mg/ttkg) iv. dózis alkalmazását követően, ugyanakkor a kontrollcsoporthoz képest kétszer magasabb AUC-értéket mértek.

Testtömeg
Napi egyszeri 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) ismételt sc. adását követően az anti-Xa aktivitás átlagos AUC értéke alig volt magasabb dinamikus egyensúlyi állapotban elhízott egészséges önkénteseknél (BMI 30-48 ttkg/m^2), mint a nem obez kontrollok körében, míg a maximális plazma anti-Xa aktivitás nem emelkedett. Az obez, sc. adagolásban részesülő betegeknél a testtömeghez viszonyított clearance alacsonyabb volt.

Amikor az adagolást nem a testtömeghez igazították, egyszeri 4000 NE (40 mg) sc. dózist követően az anti-Xa expozíció 52%-kal volt magasabb a kis testtömegű (<45 ttkg-os) nők és 27%-kal volt magasabb kis testtömegű (<57 ttkg-os) férfiak esetében, mint a normál testtömegű alanyoknál (lásd 4.4 pont).

Farmakokinetikai interakciók:
Nem észleltek farmakokinetikai interakciót az enoxaparin és az azzal párhozamosan alkalmazott trombolitikumok között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatásán kívül nem tapasztaltak nemkívánatos reakciókat patkányokon és kutyákon sc. adott 15 mg/ttkg/nap adaggal 13 héten át, illetve patkányokon és majmokon sc. és iv. adott 10 mg/ttkg/nap adaggal 26 héten át.
Az enoxaparin nem bizonyult mutagénnek *in vitro* vizsgálatokban, beleértve az Ames-tesztet, egér limfóma-mutációs tesztet, humán limfocita-aberráció vizsgálatot, és in vitro patkány csontvelőkromoszóma-aberrációs tesztet.

Vemhes patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatokban a sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 30 mg/ttkg/nap adagig nem mutatott semmilyen teratogén vagy fötotoxikus hatást. Az enoxaparin nem befolyásolta a fertilitást és a reproduktív képességet a hím és nőstény patkányokon, szubkután alkalmazott 20 mgtt/kg/nap adagokig.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Sc. injekció
Az Inhixa semmilyen más injekcióval vagy infúzióval nem keverhető.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén)

Az enoxaparin-nátrium biztonságosan alkalmazható 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal (lásd 4.2 pont).

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Előretöltött fecskendő
3 év

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal hígított gyógyszer
8 óra

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1 ml oldat:
- rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és fekete polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült beosztással ellátott fecskendőben. A fecskendő még tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve vagy kézi tűvédővel; vagy
- rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és fehér polikarbonát dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben. A fecskendő még UltraSafe Passive tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve

Csomag:
2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 vagy 90 db előretöltött fecskendő dobozban
2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 vagy 50 db előretöltött fecskendő dobozban tűvédő eszközzel
6, 10, 12, 20, 24 vagy 50 előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
2 vagy 10 db előretöltött fecskendő dobozban UltraSafe Passive tűvédő eszközzel

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

HASZNÁLATI UTASÍTÁS AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐKHÖZ

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót tűvédő nélküli előretöltött fecskendővel?

Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció”) megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem,

használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

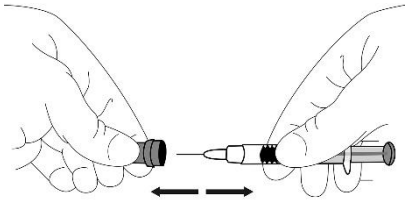
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

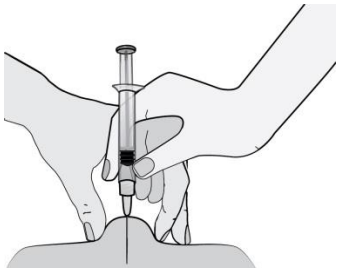


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt.

Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót tűvédővel ellátott előretöltött fecskendővel?

Az Ön által használt előretöltött fecskendő rendelkezik egy tűvédő eszközzel, amely megvédi Önt a tűszúrásos sérülésektől. Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább

5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

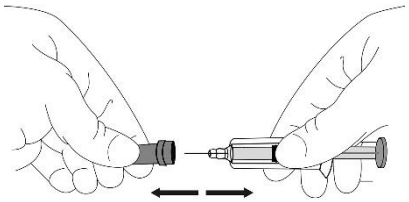
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

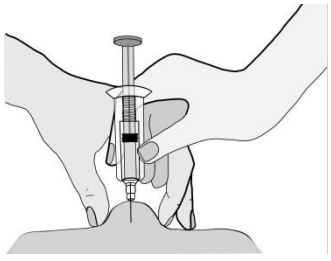


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

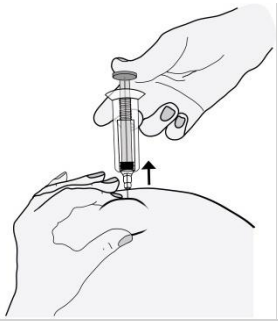
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



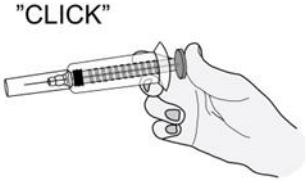
8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt. Tartsa benyomva a dugattyút!



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) Tolja be erősen a fecskendő dugattyúját. A műanyag henger alakú biztonsági eszköz automatikusan aktiválódik és teljesen eltakarja a tűt.



11) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót UltraSafe Passive tűvédő eszközzel ellátott előretöltött fecskendővel?

Az Ön által használt előretöltött fecskendő rendelkezik egy UltraSafe Passive tűvédő eszközzel, amely megvédi Önt a tűszúrásos sérülésektől. Ha Ön képes rá, hogy magának adja be az injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások
1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be

fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

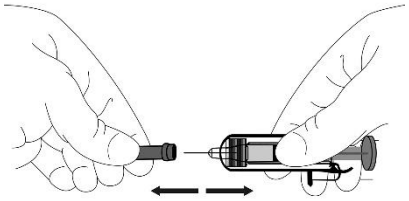
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

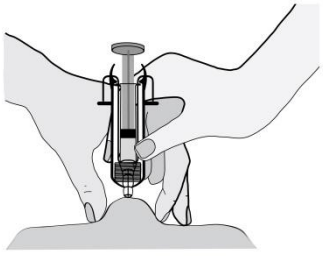


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

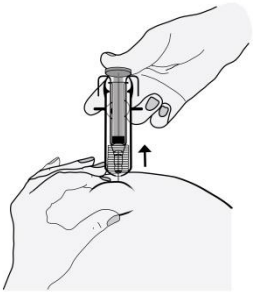
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt. Tartsa benyomva a dugattyút!



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) Engedje el a dugattyút, és hagyja, hogy a fecskendő addig mozduljon el fölfelé, amíg a tű teljes hossza a tűvédő eszközbe kerül, és az a helyére kattan.

11) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót kézi működtetésű tűvédővel ellátott előretöltött fecskendővel?

Az Ön által használt előretöltött fecskendő rendelkezik egy kézi működtetésű tűvédő eszközzel, amely megvédi Önt a tűszúrásos sérülésektől. Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció”) megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

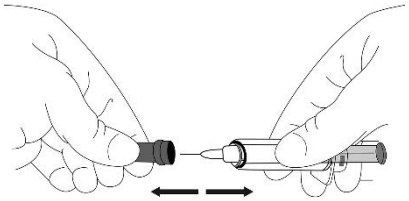
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

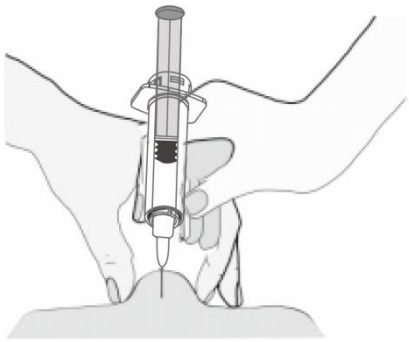


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

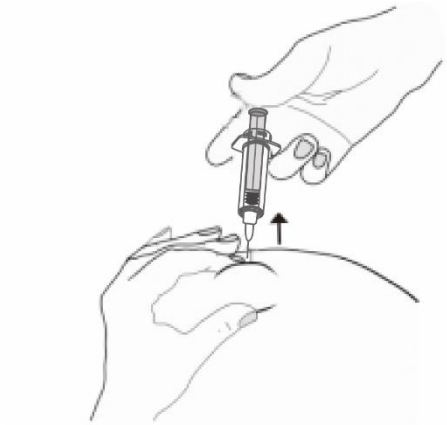
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



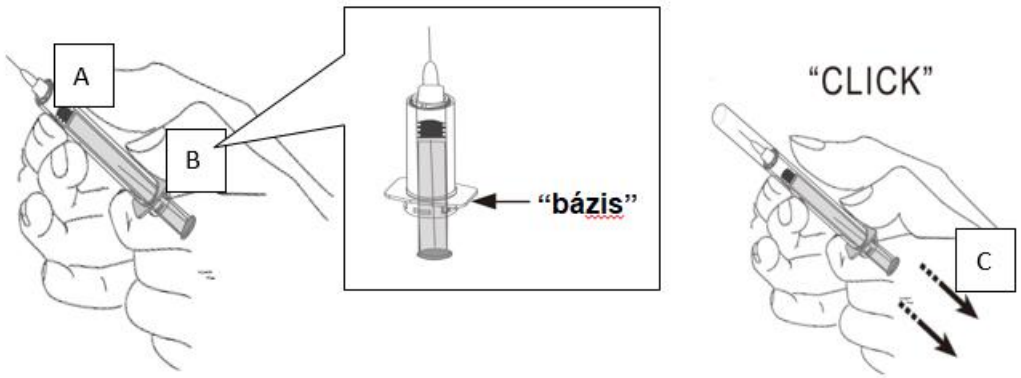
8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt. Tartsa benyomva a dugattyút!



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) Az injekció beadása után egyik kezével szorosan fogja meg a fecskendőtestet (A). A másik kezével fogja meg a fecskendő alapját, a „szárnyait” (B), és húzza meg az alapot, amíg kattanó hangot nem hall (C). Most a használt tű teljesen védett.



11) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)1077 XV Amszterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 15/09/2016
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 26/08/2021

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 12 000 NE (120 mg)/0,8 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden egyes előretöltött fecskendő 12 000 NE anti-Xa aktivitású enoxaparin-nátriumot tartalmaz (amely megfelel 120 mg-nak) 0,8 ml vizes oldatban.

Az enoxaparin-nátrium biológiai eredetű anyag, sertés bélnyálkahártyából származó heparin-benzil-észter lúgos depolimerizációjával állítják elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben előretöltött.

Tiszta, színtelen-halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Inhixa felnőttek számára javallt:
- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén, különös tekintettel az ortopédiai és általános sebészetre, beleértve a daganatok műtéti eltávolítását is.
- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére akut betegségben (pl. akut szívelégtelenség, légzési elégtelenség, súlyos fertőzések vagy rheumás megbetegedések) szenvedő belgyógyászati betegeknél, valamint a mobilitás korlátozása esetén, ami a vénás tromboembóliás szövődmény fokozott kockázatával jár.
- Mélyvénás trombózis (DVT) valamint tüdőembólia (PE) kezelésére, kivéve a valószínűleg trombolitikus kezelést vagy sebészeti beavatkozást igénylő tüdőembóliát.
- A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és a kiújulás megelőzése aktív daganatos betegeknél.
- Hemodialízis során a trombusképződés megelőzésére az extrakorporális keringésben.
- Akut koronária szindrómában:
  - Instabil angina és ST-elevációval nem járó akut miokardiális infarktus kezelése (NSTEMI), orális acetilszalicilsavval kombinálva.
  - ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus (STEMI) kezelésére, beleértve a gyógyszeres kezelésre szoruló vagy későbbi perkután koronária intervenciót (PCI) igénylő betegeket is.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén
A tromboembóliás szövődmény kialakulásának kockázata egyénileg felbecsülhető validált, kockázatbesorolási modell alapján.

- A tromboembólia szempontjából közepes rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 2000 NE (20 mg) naponta egy alkalommal szubkután injekció formájában. A sebészeti beavatkozás előtt (2 órával a műtétet megelőzően) beadott 2000 NE (20 mg) enoxaparin-nátrium hatásosnak és biztonságosnak bizonyult közepes kockázatú műtéti beavatkozás esetén. A közepes kockázatú betegeknél az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama minimum 7-10 nap, függetlenült a klinikai állapot (pl. mobilitás) alakulásától. A profilaktikus kezelést mindaddig folytatni kell, amíg a beteg mobilitása jelentősen korlátozott.
- A tromboembólia szempontjából nagy rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután injekció formájában, amit lehetőleg a műtét előtt 12 órával kell elkezdeni. Amennyiben a műtét előtti 12 óránál korábban van szükség az enoxaparin-nátrium profilaktikus alkalmazására (pl. ortopéd sebészeti beavatkozásra váró magas rizikójú beteg esetében), az utolsó injekciót a műtét előtt legalább 12 órával kell beadni, és a kezelést a műtétet után 12 órával kell folytatni.
    - Nagyobb ortopéd sebészeti beavatkozáson áteső betegeknél kiterjesztett, legalább 5 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.
    - Hasi vagy kismedencei daganat műtéti eltávolításán áteső, vénás tromboembólia (VTE) szempontjából nagy rizikójú betegeknek meghosszabbított, legalább 4 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése belgyógyászati betegeknél
Az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal sc. injekció formájában.
Az enoxaparin-nátrium kezelést legalább 6-14 napig kell folytatni a klinikai állapot javulásától (pl. mobilitás) függetlenül. A 14 napnál tovább tartó kezelés előnyét nem igazolták.

Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése
Az enoxaparin-nátrium szubkután injekcióban adható naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) adagban, vagy naponta kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) adagban.
Az adagolást az orvosnak minden egyes beteg esetében egyénileg kell megállapítania, beleértve a tromboembólia és a vérzés kockázatának értékelését is. A naponta egyszer adandó 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) adagolási sémát szövődménymentes esetekben, a VTE kiújulásának szempontjából alacsony rizikójú betegnél kell alkalmazni. A naponta kétszer adandó 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) adagolási sémát kell alkalmazni minden más beteg esetében, például túlsúlyosaknál, a tünetekkel járó tüdőembóliában szenvedőknél, tumoros betegeknél, a visszatérő VTE-ben vagy proximális (*vena iliaca*) trombózisban szenvedő betegeknél.

Az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama átlagosan 10 nap. Orális antikoaguláns kezelést a megfelelő időpontban kell elkezdeni (lásd a „Váltás enoxaparin-kezelésről orális antikoagulánsra” alcímet a 4.2 pont végén).

A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és kiújulásának megelőzése során aktív daganatos betegeknél az orvosoknak gondosan értékelniük kell a tromboembólia és vérzés előfordulásának egyéni kockázatát.
Az ajánlott adag 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) naponta kétszer sc. injekció formájában 5-10 napig, majd ezt követően naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) sc. injekció formájában 6 hónapig. A folyamatos véralvadásgátló kezelés előnyeit 6 hónapos kezelés után újra kell értékelni.

Hemodialízis során trombusképződés megelőzésére
Az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg).
Vérzés szempontjából nagy rizikójú betegeknél az adagot 50 NE/ttkg (0,5 mg/ttkg)-ra kell csökkenteni kettős vaszkuláris bemenet esetén, vagy 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg)-ra egyszeres vaszkuláris bemenet esetén.

Hemodialízis során az enoxaparin-nátriumot a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a dialízis kezdetén. A fenti dózis általában 4 órás kezeléshez elegendő; amennyiben fibringyűrűk képződnének – például az átlagosnál hosszabb kezelés után, további 50–100 NE/ttkg (0,5–1 mg/ttkg) adagot lehet beadni.

Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegekről, akiknél az enoxaparin-nátriumot megelőzésre vagy kezelésre alkalmazták, vagy azt hemodialízis közben adták be.

Akut koronária szindróma: instabil angina és NSTEMI kezelése és akut STEMI kezelése

- Instabil angina és NSTEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) 12 óránként szubkután injekció formájában, egyidejű thrombocytaaggregáció-gátló kezeléssel. A kezelést a klinikai állapot stabilizálódásáig, de minimum 2 napig kell folytatni. A kezelés átlagos időtartama 2–8 nap.
  Amennyiben nem ellenjavallt, acetilszalicilsav alkalmazása javasolt valamennyi betegnél, *per os* adott 150–300 mg telítő adaggal (acetilszalicilsavval még nem kezelt betegeknél), majd a kezelési stratégiától függetlenül hosszú távon 75–325 mg/nap fenntartó adaggal.

- Akut STEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja egyszeri intravénás bolus 3000 NE (30 mg) adagban plusz szubkután egyetlen 100 NE/ttkg-os adag, amelyet további 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután adagok követnek 12 óránként (az első két szubkután adag egyenként nem haladhatja meg a 10 000 NE [100 mg-ot]). Ezzel párhuzamosan megfelelő thrombocytaaggregáció kezelést, pl. *per os* acetilszalicilsav adását kell elkezdeni (75-325 mg napi egyszeri adaggal), hacsak nem ellenjavallt. Az enoxaparin-kezelést 8 napig, vagy (ha az ennél korábban bekövetkezik) a kórházi elbocsátás időpontjáig kell fenntartani. Amikor trombolitikummal együtt alkalmazzák (fibrinspecifikus vagy nem fibrinspecifikus), az enoxaparint a fibrinolitikus terápia megkezdése előtti 15. perc és a megkezdése utáni 30. perc közötti intervallumban kell beadni.
  - A 75 éves és idősebb betegekre vonatkozó dózist lásd az „Idősek” bekezdésben.
  - Perkután koronária intervencióban (PCI) részesülő betegek esetén, amennyiben az utolsó enoxaparin-nátrium szubkután injekció beadása a ballon felfújását megelőző 8 órán belül történt, nem szükséges újabb adag alkalmazása. Amennyiben az utolsó szubkután injekciót a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be, egyszeri intravénás bólusban 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg) enoxaparin-nátrium alkalmazandó.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők
Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nem állnak rendelkezésre adatok.

Idősek
A STEMI kivételével egyetlen javallat esetében sem szükséges az adag módosítása az időseknél, kivéve a vesekárosodásban szenvedő betegeket (lásd később, a „Vesekárosodás” alcím alatt és a 4.4 pontban).
Akut STEMI esetén a 75 éves és idősebb betegek kezelése esetén tilos kezdeti intravénás bólus injekciót alkalmazni. A kezelést 12 óránként alkalmazott 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg) szubkután adaggal kell kezdeni (az első két szubkután adag egyenként nem haladhatja meg a 7500 NE-t (75 mg-ot). A további szubkután injekciók adagja 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg).
A vesekárosodásban szenvedő idős betegekre vonatkozó dózist lásd később a „Vesekárosodás” cím alatt és a 4.4 pontban.

Májkárosodás
Májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.1 és 5.2 pontok), ezért ilyen betegek esetében óvatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás (lásd 4.4 és 5.2 pontok)
Súlyos vesekárosodás
Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Adagolási táblázat súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance [15-30] ml/perc) esetén:

Indikáció	Adagolás
Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése	2000 NE (20 mg) szubkután naponta egyszer
Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután naponta egyszer
A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. naponta egyszer
Instabil angina és NSTEMI kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután naponta egyszer
Akut STEMI kezelése (75 év alatti betegek)	1 × 3000 NE (30 mg) intravénás bólus, plusz 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután, majd 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután 24 óránként
Akut STEMI kezelése (75 év feletti betegek)	Nincs kezdeti intravénás bólus, 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután, majd 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután 24 óránként

A javasolt adagmódosítások nem vonatkoznak a hemodialízis során történő alkalmazásra.

Közepes és enyhe vesekárosodás
Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazva nem szükséges az adag módosítása, azonban gondos klinikai ellenőrzés ajánlott.

Az alkalmazás módja

Az Inhixa intramuszkuláris alkalmazása nem javallt, és ilyen módon nem adható.

Műtéti beavatkozást követő vénás tromboembóliás szövődmény profilaxisa, DVT és PE kezelése, aktív daganatos betegeknél a DVT és PE hosszú távú kezelésére, instabil angina és NSTEMI kezelése esetén az enoxaparin-nátrium kizárólag szubkután injekció formájában adható.

- Akut STEMI indikációban a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, amelyet azonnal szubkután injekció követ.
- Hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére a dializáló kör artériás szárába adandó.

Az egyszer használatos, előretöltött fecskendő azonnali felhasználásra kész.

Az ampullák vagy a többadagos injekciós üvegek használatához tuberkulin fecskendő vagy ezzel egyenértékű mérőfecskendő alkalmazása javasolt a megfelelő mennyiségű gyógyszeradag felszívásához.

A sc. injekció beadásának módja
Az injekciót lehetőleg fekvő betegnek kell beadni.
Az enoxaparin-nátriumot mély sc. injekcióként kell alkalmazni.

Előretöltött fecskendő használata esetén beadás előtt nem kell a levegőbuborékot eltávolítani a fecskendőből a gyógyszervesztés elkerülése érdekében. Ha a beadandó gyógyszermennyiséget a beteg testtömege alapján kell meghatározni, a kívánt mennyiség eléréséhez a beosztással ellátott, előretöltött fecskendőket kell használni. A fölösleges mennyiséget az injekció beadása előtt el kell távolítani. Bizonyos esetekben az adagot az előretöltött fecskendő beosztásával nem lehet pontosan beállítani, ilyenkor a beadandó térfogatot a hozzá közelebb eső beosztáshoz kell igazítani.

Az adagokat felváltva a hasfal bal, illetve a jobb anterolaterális vagy poszterolaterális régiójába adjuk.

Az injekciós tűt annak teljes hosszában kell beszúrni a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell. A beadás után az injekció helyét nem szabad dörzsölni.

Megjegyzés az automata biztonsági rendszerrel ellátott, előretöltött fecskendőkhöz: A biztonsági rendszer az injekció beadása végén aktiválódik (lásd a kezelési útmutatót a 6.6 pontban).

Ha az injekciót a beteg magának adja be, a betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a gyógyszer mellé adott betegtájékoztatóban leírt utasításokat kövesse.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén)

Akut STEMI esetén a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, melyet azonnal szubkután injekció követ.
Az intravénás injekcióhoz a többadagos injekciós üveg, és az előretöltött fecskendő egyaránt felhasználható.
Az enoxaparin-nátrium injekciót intravénásan kell alkalmazni. Nem szabad egyéb gyógyszerekkel keverni vagy együtt adni. Annak érdekében, hogy az enoxaparin-nátrium egyéb gyógyszerekkel a beadás során ne keveredjen, a biztosított vénát az enoxaparin-nátrium intravénás bólusának beadása előtt és után megfelelő mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal át kell mosni. Az enoxaparin-nátrium biztonságosan beadható 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal.

Kezdő 3000 NE (30 mg) bólus
A kezdő 3000 NE (30 mg) bólus beadásához az enoxaparin-nátrium mennyiségének méréséhez beosztással ellátott előretöltött fecskendő alkalmazásakor a felesleges mennyiséget el kell távolítani oly módon, hogy a fecskendőben kizárólag a 3000 NE (30 mg) beadandó adag maradjon. Ezt követően a 3000 NE (30 mg) adag közvetlenül injektálható az intravénás szárba.

Kiegészítő bólus PCI esetén, amennyiben az utolsó szubkután alkalmazás több mint 8 órával a ballon felfújása előtt történt.
Perkután koronária intervencióval (PCI) kezelt betegeknél további egyszeri 30 NE/ttkg-os (0,3 mg/ttkg) adagot kell alkalmazni intravénás bólusban, ha az utolsó szubkután alkalmazás a ballon felfújását megelőző 8 órán túl történt.

A beadandó kis mennyiségű adag pontos kiméréséhez a gyógyszert javasolt 300 NE/ml (3 mg/ml)-re hígítani.
A 300 NE/ml (3 mg/ml) oldat eléréséhez egy 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendőt, és egy 50 ml-es infúziós tasakot (azaz, vagy injekcióhoz való 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot, vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldatot) kell felhasználni a következők szerint:
Az infúziós tasakból egy fecskendő segítségével 30 ml folyadékot el kell távolítani, és ezt meg kell semmisíteni. A 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendő teljes hatóanyagmennyiségét be kell fecskendezni az be infúziós tasakban maradt 20 ml folyadékba. Óvatosan össze kell rázni a tasak tartalmát. Ezután a hígított oldatból egy fecskendő segítségével fel kell szívni az intravénásan alkalmazni kívánt adagot.

A hígított oldatból beadandó mennyiség kiszámításához a következő képletet kell alkalmazni: [hígított oldat mennyisége (ml) = beteg testtömege (ttkg) x 0,1], vagy az alábbi táblázat szerint kell eljárni. A hígított oldat elkészítése közvetlenül a felhasználás előtt javasolt.

Intravénás infúzióban beadandó mennyiség a 300 NE/ml (3 mg/ml) koncentrációra történt hígítást követően

Testtömeg	Szükséges adag 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg)		A végső 300 NE (3 mg)/ml koncentrációjú hígításból beadandó mennyiség
[ttkg]	NE	[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

Artériás szárba adagolt injekció

Az enoxaparin-nátrium injekciót a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a trombusképződés megelőzésére az extracorporalis rendszerben.

Váltás enoxaparin-nátriumról orális antikoagulánsra

Váltás az enoxaparin-nátrium és K-vitamin antagonisták (Vitamin K antagonist-VKA) között
Fokozott klinikai monitorozás és laboratóriumi vizsgálatok végzése [prothrombin idő meghatározása Nemzetközi Normalizált Ráta (International Normalized Ratio =INR) alapján] szükséges a VKA hatásának követése érdekében.
Mivel a VKA maximális hatását bizonyos idő eltelte után fejti ki, az enoxaparin-nátrium kezelést változatlan dózisban addig kell folytatni, amíg az INR érték az indikációnak megfelelő terápiás tartományban marad két egymást követő vizsgálatban során.
A VKA kezelésben részesülő betegeknél, a VKA szedését abba kell hagyni, és az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor az INR érték a terápiás tartomány alá esik.

Váltás enoxaparin-nátrium és közvetlenül szájon át alkalmazandó antikoaguláns (direct oral anticoagulant-DOAC) között

Az enoxaparin-nátriummal kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium leállítása után a DOAC adagolását 0–2 órával előbb kezdjük meg, mint esedékes lenne a következő enoxaparin-nátrium adag. Ez megfelel a DOAC alkalmazási előírásának.
DOAC-vel kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor a DOAC soron következő adagját venné be a beteg.

Epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció során történő alkalmazás

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a neurológiai státusz körültekintő ellenőrzése szükséges az esetleges neuraxiális haematomák kialakulásának kockázatát illetően. (lásd 4.4 pont).

- *Megelőzés esetén alkalmazott dózisok*
  A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium megelőzésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 12 órának kell eltelnie.
  Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 12 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.
  Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 24 óra kihagyása.
  Neuraxiális anesztéziával a 2 órás preoperatív enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagolás megkezdése nem kompatibilis.

- *Kezelésre alkalmazott dózisok*
  A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium kezelésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 24 órának kell eltelnie (lásd továbbá a 4.3 pontot).
  Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 24 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.
  Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 48 óra kihagyása.
  Azoknál a betegeknél, akik az enoxaparin-nátriumot naponta két részletben kapják (tehát 75 NE/ttkg [0,75 mg/ttkg] napi 2-szer vagy 100 NE/ttkg [1 mg/ttkg] napi 2-szer, a második enoxaparin-nátrium adagot ki kell hagyni annak érdekében, hogy a katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig elegendő idő teljen el.

Az anti-Xa-szintek ezekben az időpontokban még mindig mérhetők, és a neuraxiális hematóma elkerülése késleltetett behelyezés/eltávolítás esetén sem garantált.
Hasonlóképpen, legalább 4 órának kell eltelnie az enoxaparin-nátrium következő dózisának beadása előtt a spinális/epidurális lumbálpunkció vagy a katéter eltávolítását követően az előny-kockázat mérlegelése alapján, figyelembe véve mind a trombózis, mind a vérzés kialakulásának kockázatát az adott beavatkozással, és a betegnél fennálló kockázati tényezőkkel összefüggésében.

4.3 Ellenjavallatok

Az enoxaparin-nátrium ellenjavallt az alábbi kórképekben:
- Enoxaparin-nátriummal, heparinnal vagy származékaival – ideértve a többi kis molekulatömegű heparinokat (LMWH) – vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szemben fennálló túlérzékenység;
- Immun-mediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán; vagy keringő antitestek jelenléte (lásd 4.4 pont);
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés és haemorrhagia nagyfokú kockázatával járó állapotok, ideértve a közelmúltban lezajlott haemorrhagiás stroke-ot, gasztrointesztinális fekélyt, vérzés nagyfokú kockázatával járó rosszindulatú daganatok jelenlétét, közelmúltban végzett agy-, gerinc vagy szemészeti műtétet, ismert vagy feltételezett nyelőcsővarixokat, arteriovenosus malformációkat, éraneurizmákat, illetve a nagyobb intraspinális vagy intracerebrális vaszkuláris deformitásokat;

- Spinális vagy epidurális anesztézia vagy helyi-regionális érzéstelenítés, amennyiben az enoxaparin-nátriumot az előző 24 óra folyamán alkalmazták (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

Az LMWH-k biológiai gyógyszerek. A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Általános megjegyzések

Az enoxaparin-nátrium nem váltható fel (egységre azonos mennyiségben) más kis molekulatömegű heparinokkal (LMWH). Ezek a termékek eltérnek a gyártási folyamatuk, molekulasúlyuk, specifikus anti-Xa- és anti-IIa-aktivitásuk, egységeik, adagolásuk, továbbá klinikai hatékonyságuk és biztonságosságuk szempontjából. Ez farmakokinetikai és ezzel összefüggő biológiai aktivitásbeli különbségeket eredményez (pl. antitrombin-hatás és trombocita-interakciók). Ezért alkalmazásukkor különös figyelem szükséges, és minden egyes készítmény esetében elengedhetetlen a saját alkalmazási előírásuk utasításainak betartása.

HIT az anamnézisben (> 100 nap)

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása ellenjavallt az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán szereplő immunmediált HIT vagy a vérben kimutatható antitestek jelenléte esetén (lásd 4.3 pont). Keringő antitestek még néhány év elteltével is jelen lehetnek a szervezetben.
Különös óvatossággal kell eljárni az enoxaparin-nátrium alkalmazásakor olyan betegek esetén, akiknél a kórtörténetben 100 napon túli HIT szerepel keringő antitestek jelenléte nélkül. Az enoxaparin-nátrium ilyen esetekben történő alkalmazásáról kizárólag az előny/kockázat gondos mérlegelése, és egyéb alternatív nem heparin terápiák (pl. danaparoid-nátrium vagy lepirudin) megfontolását követően lehet dönteni.

A trombocitaszám monitorozása

A 80 G/l alatti trombocitaszámú daganatos betegeknél a véralvadásgátló kezelés egyedi alapon mérlegelendő, és szoros monitorozás javasolt.

Az antitestmediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) kockázata szintén fennáll a kis molekulatömegű heparinoknál. Ha trombocitopénia lép fel, akkor az általában az enoxaparin-nátrium kezelés megkezdését követő 5. és 21. nap között jelentkezik.
A HIT kockázata nagyobb a posztoperatív betegek esetében, különösen szívműtétet követően, illetve daganatos betegeknél.
Ezért szükséges a trombocitaszám ellenőrzése az enoxaparin-kezelés elkezdése előtt, majd rendszeresen a kezelés időtartama alatt.
Amennyiben a klinikai tünetek HIT-re utalnak (artériás és/vagy vénás tromboembólia bármilyen új epizódja, az injekció beadásának helyén fellépő bármilyen fájdalmas bőrelváltozás, a kezelés során fellépő bármilyen allergiás vagy anafilaktoid reakció), a trombocitaszámot ellenőrizni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ilyen tünetek előfordulhatnak, és észlelésük esetén értesítsék háziorvosukat.
A gyakorlatban, amennyiben megerősítést nyer a trombocitaszám jelentős csökkenése (a kezdeti érték 30-50%-a), az enoxaparin-nátrium kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget egyéb alternatív, nem heparin típusú antikoaguláns kezelésre kell átállítani.

Vérzések

A többi véralvadásgátlóhoz hasonlóan, az enoxaparin-kezelés során is bárhol a szervezetben kialakulhat vérzés. Kialakulásakor fel kell deríteni a vérzés helyét, és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Az enoxaparin-nátriumot – a többi antikoaguláns kezeléssel megegyezően–óvatosan kell alkalmazni a fokozott vérzési veszéllyel járó állapotokban, mint pl.

- a haemostasis zavara,
- peptikus fekély az anamnézisben,
- a közelmúltban zajlott ischaemiás stroke,
- súlyos artériás hipertónia,
- a közelmúltban keletkezett diabéteszes retinopátia,
- idegsebészeti beavatkozás vagy szemműtét a közelmúltban,
- a hemosztázisra ható gyógyszerek párhuzamos alkalmazása (ld. 4.5 pont),

Laboratóriumi vizsgálatok

A vénás tromboembólia megelőzésére alkalmazott enoxaparin dózis nem befolyásolja szignifikánsan a vérzési időt, az alvadási paramétereket, és nem hat a trombocitaaggregációra, illetve a fibrinogén-trombocita kötődésre sem.
Magasabb dózisok esetén előfordulhat az aktivált parciális tromboplasztinidő (aPTI) és az aktivált alvadási idő (aCT) növekedése. Az aPTI és az aCT növekedése nem mutat lineáris összefüggést az enoxaparin antitrombotikus hatásának fokozódásával és ezért nem alkalmas az enoxaparin hatásának követésére.

Spinális/epidurális anaesthesia vagy lumbálpunkció

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció nem hajtható végre az enoxaparin-nátrium terápiás adagjainak alkalmazását követő 24 órán belül (lásd még 4.3 pont).
Enoxaparin injekció és spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció együttes alkalmazása esetén neuraxiális hematóma eseteit jelentették, amelyek tartós vagy maradandó bénuláshoz vezethetnek. Ezen esetek ritkák az enoxaparin-nátrium napi egyszeri 4000 NE (40 mg) vagy ennél kisebb dózisának alkalmazásakor.
A hematóma kialakulásának nagyobb a kockázata operációt követően bennmaradó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló egyéb gyógyszerek (pl. nem-szteroid gyulladásgátlók) egyidejű alkalmazásakor, illetve traumás vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén, vagy az anamnézisben szereplő gerincműtét, illetve gerincdeformitás esetén.

Az epidurális vagy spinális altatás/érzéstelenítés, illetve lumbálpunkció és az enoxaparin-kezelés együttes alkalmazásából fakadó vérzési kockázat csökkentése érdekében az enoxaparin farmakokinetikai profilját minden esetben figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont). A katéter behelyezését vagy eltávolítását, illetve a lumbálpunkciót legjobb akkor elvégezni, amikor az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatása még gyenge. Azonban a pontos időzítés – amikor kialakul az adott betegnél a kellően alacsony antikoaguláns hatás – nem ismert. Külön figyelmet igényelnek azok a betegek, akiknél a kreatinin-clearance 15–30 ml/perc, mivel az enoxaparin eliminációs ideje ezeknél a betegeknél jóval hosszabb (lásd 4.2 pont).

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a beteg gyakori ellenőrzése szükséges az esetleges neurológiai károsodás bármilyen jelének vagy tüneteinek észlelése érdekében, amilyen például a középvonalbeli hátfájás, a szenzoros és motoros kiesések (zsibbadás és gyengeség az alsó végtagokban), bél- és/vagy hólyagműködési zavarok. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a fenti jelek vagy tünetek bármelyikének észlelését azonnal jelezzék. Spinális hematóma jeleinek vagy tüneteinek gyanúja esetén sürgősen meg kell állapítani a diagnózist és a gerincvelői dekompressziót is magában foglaló kezelésre van szükség, bár előfordulhat, hogy a kezelés nem előzi meg vagy fordítja vissza a neurológiai következményeket.

Bőrnekrózis / cutan vasculitis

Bőrnekrózist és cutan vasculitist jelentettek LMWH-k alkalmazásával kapcsolatban. Ezen tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni.

Perkután koronária revaszkularizáció

Instabil angina, NSTEMI és STEMI kezelése miatt végzett koronária intervenció után – a vérzés kockázatának minimalizálása érdekében – az enoxaparin adagok beadásánál pontosan be kell tartani az adagolási időközöket. A PCI-t követően fontos a megfelelő vérzéscsillapítás biztosítása a beadás helyén is. Amennyiben záró eszközt alkalmaznak, a vezetőkanül azonnal eltávolítható. Amennyiben manuális kompressziós módszert alkalmaznak, a vezetőkanül 6 órával az utolsó intravénás/szubkután enoxaparin-nátrium adag beadását követően távolítható el. Amennyiben az enoxaparin-nátrium kezelés tovább folytatódik, a soron következő adagot a vezetőkanül eltávolítását követően 6-8 órával lehet beadni. Figyelni kell a vérzés vagy hematóma kialakulásának jeleit a beavatkozás helyén.

Akut infektív endocarditis

A heparin alkalmazása általában nem ajánlott akut infektív endocarditisben szenvedő betegek esetében a cerebrális vérzés kockázata miatt. Amennyiben az enoxaparin használata feltétlenül szükséges, arról kizárólag az egyéni előny–kockázat arány gondos mérlegelését követően lehet dönteni.

Mechanikus műbillentyű

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező betegeknél nem vizsgálták megfelelően az enoxaparin-nátriummal végzett tromboprofilaxist. A műbillentyű-trombózis izolált eseteiről beszámoltak mechanikus műbillentyűvel élő betegeknél, akik tromboprofilaxis céljából enoxaparin-nátriumot kaptak. Az adatok értékelését számos zavaró tényező (többek között az alapbetegség, illetve a klinikai adatok hiányosságai) korlátozza. Az esetek egy részében terhes anyáról volt szó, akiknél a trombózis az anya és a magzat halálát okozta.

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők

Az enoxaparin-nátrium mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők tromboprofilaxisát mér nem vizsgálták kellőképpen. Egy klinikai vizsgálatban, ahol a tromboembólia kockázatának csökkentésére mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél alkalmaztak enoxaparin-nátriumot 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) dózisban naponta kétszer, 8 nő közül 2-nél alakult ki vérrögösödés, ami a szívbillentyű elzáródásához, továbbá az anya és a magzat halálozáshoz vezetett. Forgalomba hozatal utáni időszakban szívbillentyű trombózis izolált eseteiről számoltak be enoxaparin-nátriumot kapó terhes nők esetében. Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél magasabb lehet a tromboembólia kialakulásának kockázata.

Idősek

Nem kell fokozott vérzésveszéllyel számolni profilaktikus dózisok alkalmazása esetén. Időseknél, különösen a ≥ 80 éveseknél, a terápiás dózistartományban adott heparin növeli a vérzéses komplikációk kockázatát. A 75 évnél idősebb, STEMI-vel kezelt betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt és megfontolandó a dózis csökkentése (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél növekszik az enoxaparin-nátrium expozíciója, ami fokozza a vérzés kockázatát. Ezeknél a betegeknél fokozott klinikai ellenőrzés ajánlott, és az anti-Xa aktivitás biológiai monitorozása megfontolandó (lásd 4.2 és 5.2 pont).
Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.
Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-30 ml/perc), az enoxaparin-nátrium jelentősen megnövekvő expozíciója miatt, terápiás és profilaktikus dózisban egyaránt az adag módosítása javasolt (lásd 4.2 pont).

Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása.

Májkárosodás

Az enoxaparin-nátriumot óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt. Az anti-Xa szintek monitorozásán alapuló dózismódosítás májcirrózisban szenvedő betegek esetében megtévesztő, ezért nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Kis testtömeg

Kis testtömegű nőknél (<45 kg), illetve férfiaknál (<57 kg) a profilaktikus (nem a testtömeg alapján kiszámolt) dózisok alkalmazásakor fokozott az enoxaparin-nátrium expozíció, ezért fokozott a vérzés kockázata. Ezért az ilyen betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt. (lásd 5.2 pont).

Túlsúlyos betegek

Túlsúlyos betegek esetében nagyobb a tromboembólia kialakulásának kockázata. A profilaktikus dózisok hatásosságát és biztonságosságát túlsúlyos betegek esetében (BMI >30 kg/m^2) még nem határozták meg teljes mértékben, így a dózismódosításra vonatkozóan nincs megállapodás. Ezeket a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a tromboembólia jeleinek és tüneteinek kialakulása tekintetében.

Hyperkalaemia

A heparinok elnyomhatják az aldoszteron mellékvesebeli termelődését, ami hyperkalaemia kialakulásához vezet (lásd 4.8 pont), különösen diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, már fennálló metabolikus acidózis, esetén, illetve olyan gyógyszer szedésekor, amelyek ismerten növelik a káliumszintet (lásd 4.5 pont). A vér káliumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, különösen a kockázatnak kitett betegek esetében.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Akut generalizált exanthemás pustulosis

Az akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP) ismeretlen gyakorisággal jelentették az enoxaparin-kezeléssel összefüggésben. A betegeket a gyógyszer felírásakor tájékoztatni kell a jelekről és tünetekről, és szorosan monitorozni kell a bőrreakciókat. Ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelentkezése esetén, az enoxaparint azonnal le kell állítani, és alternatív kezelést kell mérlegelni (adott esetben).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Együttes alkalmazása nem javasolt

Hemosztázist befolyásoló gyógyszerek (lásd 4.4 pont)

Egyes szerek alkalmazását, amelyek hatással vannak a hemosztázisra – hacsak alkalmazásuk nem nélkülözhetetlen – az enoxaparin-nátrium-kezelés előtt abba kell hagyni. Ha a kombináció indokolt, az enoxaparin-nátriumot gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett kell alkalmazni. Ilyen gyógyszerek lehetnek:

- Szisztémásan alkalmazott szalicilátok, gyulladáscsökkentő adagban alkalmazott acetilszalicilsav, továbbá NSAID-k, beleértve a ketorolakot is,

- Egyéb trombolitikumok (pl. altepláz, retepláz, sztreptokináz, tenektepláz, urokináz) és antikoagulánsok (lásd 4.2 pont).

Együttes alkalmazása óvatosságot igényel

Az alábbi gyógyszerek óvatossággal adhatók együtt az enoxaparin-nátriummal:
Hemosztázisra ható egyéb gyógyszerek, például:
- Trombocitaaggregáció-gátló szerek, ideértve az acetilszalicilsavat trombocitaaggregáció-gátló adagban (kardioprotekció), klopidogrel, tiklopidin, és akut koronária szindróma javallatban alkalmazott glükoprotein IIb/IIIa antagonisták (a vérzés kockázata miatt),
- Dextran 40,
- szisztémásan alkalmazott glükokortikoidok.

Káliumszintet növelő gyógyszerek
A káliumszintet növelő gyógyszerek óvatosan alkalmazhatók enoxaparin-nátriummal párhuzamosan gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Humán alkalmazás esetében nem bizonyított, hogy az enoxaparin átjut a placentán a terhesség második és a harmadik trimeszterében. Az első trimeszterre vonatkozóan nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok nem mutattak semmiféle fötotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot (lásd 5.3 pont). Állatkísérletek adatai szerint az enoxaparin csekély mértékben jut át a placentán.
Az enoxaparin-nátrium terhességben kizárólag akkor alkalmazható, ha azt az orvos elengedhetetlenül szükségesnek ítéli.
Az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő terhes nők gondos monitorozása szükséges a vérzés kialakulása vagy a fokozott antikoaguláció szempontjából, és figyelmeztetni kell a vérzések kialakulásának kockázatára. Általánosságban, a rendelkezésre álló adatok nem utalnak a vérzések, trombocitopénia vagy oszteoporózis kialakulásának fokozott kockázatára a mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők esetében a nem terhes nők csoportjához képest (lásd 4.4 pont).

Tervezett epidurális anesztézia esetén a beavatkozást megelőzően az enoxaparin-nátrium kezelés abbahagyása javasolt (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az enoxaparin változatlan formában kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Laktáló patkányokban az enoxaparin és metabolitjainak koncentrációja az anyatejben igen alacsony.
Az enoxaparin-nátrium *per os* felszívódása valószínűtlen. Az Inhixa szoptatás alatt alkalmazható.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az állatkísérletek nem mutattak semmilyen termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az enoxaparin-nátrium nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az enoxaparin-nátrium hatásait klinikai vizsgálataiba több mint 15 000 beteget vontak be, köztük 1776 beteget DVT profilaxisa céljából kezeltek ortopédiai vagy hasi műtétet követően tromboembóliás szövődmény kockázata miatt; 1169 beteget DVT profilaxisa céljából akut belgyógyászati betegség kapcsán nagymértékben korlátozott mobilitás miatt; 559 beteget tüdőembóliával kísért vagy nem kísért mélyvénás trombózis kezelése céljából; 1578 beteget instabil angina vagy Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése céljából; 10 176 beteget akut STEMI kezelése céljából.

Az enoxaparin-nátrium adagolási módja az indikációktól függően eltérő volt ezekben a klinikai vizsgálatokban. Az enoxaparin-nátrium dózisa a DVT megelőzésére műtétet követően vagy akut betegségben szenvedő, nagymértékben immobilizált páciensek esetében 4000 NE (40 mg) volt naponta egyszer, szubkután injekció formájában alkalmazva. Pulmonális embóliával (PE) vagy anélkül jelentkező DVT esetén a páciensek 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/kg) dózisú, vagy napi egyszeri alkalommal 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) dózisú enoxaparin-nátrium-kezelésben részesültek szubkután injekció formájában. A klinikai vizsgálatokban instabil angina és Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése esetén az alkalmazott dózis 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) volt szubkután injekció formájában, továbbá akut STEMI- esetében az enoxaparin-nátrium adagja 3000 NE (30 mg) intravénás bólust követően 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) volt szubkután alkalmazva, 12 óránként.

A klinikai vizsgálatok során a vérzések, a trombocitopenia, és a trombocitózis volt a leggyakrabban jelentett reakció (lásd 4.4 pont és alább „"A kiválasztott mellékhatások leírása" részt).

Az enoxaparin biztonságossági profilja aktív daganatos betegeknél a DVT és PE hosszú távú kezelésére, hasonló a DVT és PE kezelése indikációban megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Az enoxaparin-kezeléssel összefüggésben akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP) jelentkezéséről számoltak be (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Azokat a mellékhatásokat, amelyekről a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal utáni időszakban számoltak be, a *jel jelzi.
Ezek a következő gyakoriságok szerint fordultak elő: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100–<1/10); nem gyakori (≥ 1/1000–<1/100); ritka (≥1/10 000–<1/1000); nagyon ritka (<1/10 000), vagy nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképző-szervi és nyirokrendszeri betegségek
- Gyakori: Vérzés, vérzés okozta anémia*, trombocitopénia, trombocitózis.
- Ritka: Eozinofilia*
- Ritka: Trombózissal járó immunoallergiás trombocitopénia esetei; néhány esetben a trombózis szövődményeként szervi infarktus vagy végtagi ischaemia jelentkezett (lásd 4.4 pont).

Immunrendszeri betegségek
- Gyakori: Allergiás reakció
- Ritka: Anafilaxiás/anafilaktoid reakciók, beleértve a sokkot is*

Idegrendszeri betegségek és tünetek
- Gyakori: Fejfájás*

Érbetegségek és tünetek
- Ritka: Spinális hematóma* (vagy neuraxiális hematóma). Ezek az események változó mértékű neurológiai károsodást eredményeztek, beleértve a tartós vagy maradandó bénulást (lásd 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek
- Nagyon gyakori: Májenzimszint-emelkedés (főleg transzaminázok , a normál értékek felső határának > 3-szorosa)

- Nem gyakori: Hepatocelluláris májkárosodás*,
- Ritka: Kolesztatikus májkárosodás*

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei
- Gyakori: Urtikária, pruritusz, eritéma
- Nem gyakori: Bullózus dermatitisz
- Ritka: Alopécia*
- Ritka: Cutan vasculitis*, általában az injekció helyén előforduló bőrnekrózis* (ezeket a bőrjelenségeket általában purpura vagy infiltrálódó és fájdalmas eritemotózus plakkok megjelenése előzi meg).
- Csomók az injekció beadásának helyén * (gyulladásos csomók, melyek nem enoxaparin-tartalmú cisztikus képződmények). Ezek néhány nap alatt felszívódnak és nem teszik szükségessé a kezelés felfüggesztését.
- Nem ismert: Akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP)

A csont- és izomrendszer valamint a kötőszövet betegségei és tünetei
- Ritka: Oszteoporózis* hosszú távú (3 hónapnál tovább tartó) kezelést követően

Általános tünetek, és az alkalmazás helyén fellépő reakciók
- Gyakori: Az injekció beadásának helyén jelentkező hematóma, fájdalom és egyéb reakciók (például ödéma, vérzés, hiperszenzitivitás, gyulladás, csomó, fájdalom vagy reakció)
- Nem gyakori: Lokális irritáció, bőrnekrózis az injekció beadásának helyén

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei
- Ritka: Hyperkalaemia*(lásd 4.4 és 4.5 pontok)

A kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzések
Ezek közé tartoztak a súlyos vérzések, amelyeket a betegek mintegy 4,2%-ánál jelentettek (sebészeti beavatkozáson átesett betegek). Ezek közül némelyik halálos kimenetelű volt. A sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél a vérzéses szövődményeket akkor sorolták a súlyos kategóriába, (1) ha a vérzés jelentős klinikai következménnyel járt, vagy ha (2) $\geq$ 2 g/dl hemoglobinszint-csökkenés következett be, illetve 2 vagy több egység vérkészítmény transzfúziója vált szükségessé. A retroperitoneális és intrakraniális vérzéseket mindig a súlyos kategóriába sorolták.
A többi antikoaguláns szerhez hasonlóan, bizonyos kockázati tényezők egyidejű fennállása esetén vérzés jelentkezhet. Ezek közé sorolhatók: vérzésre hajlamosító organikus léziók, invazív beavatkozások vagy egyéb hemosztázisra ható gyógyszerek egyidejű alkalmazása (lásd 4.4 és 4.5 pont).

MedDRA szervrend-szerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképzőszervi és nyirokrend-	*Nagyon gyakori:* Vérzés [a]	*Gyakori:* Vérzés [a]	*Nagyon gyakori:* Vérzés [a]	*Gyakori* [b]*:* **Vérzés**	*Gyakori:* Vérzés [a]	*Gyakori:* Vérzés [a]

szeri betegségek	*Ritka:* Retroperitoneális vérzés		*Nem gyakori:* Intrakraniális vérzés, Retroperitoneális vérzés		*Ritka:* Retroperitoneális vérzés	*Nem gyakori:* Intrakraniális vérzés, Retroperitoneális vérzés

[α] például hematóma, nem a beadás helyén jelentkező véraláfutás, sebhematóma, hematúria, orrvérzés és emésztőrendszeri vérzés.
[b]: a gyakoriság egy 3526 beteget magában foglaló regiszterrel végzett retrospektív vizsgálaton alapul (lásd 5.1 pont)

Trombocitopénia és trombocitózis (Lásd 4.4 pont: A trombocitaszám monitorozása)

MedDRA szerv-rendszerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképző-szervi és nyirokrendszeri betegségek	*Nagyon gyakori:* Trombocitózis [ß]	*Nem gyakori:* Trombocitopénia	*Nagyon gyakori:* Trombocitózis [ß]	*Nem ismert:* Trombocitopénia	*Nem gyakori:* Trombocitopénia	*Gyakori:* Trombocitózis[ß] Trombocitopénia
	Gyakori: Trombocitopénia		*Gyakori:* Trombocitopénia			*Nagyon ritka:* Immun-allergiás trombocitopénia

[ß] emelkedett vérlemezkeszám: > 400 g/l

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Jelek és tünetek

Az enoxaparin-nátrium esetleges túladagolása intravénás, extrakorporális vagy szubkután alkalmazást követően vérzéses szövődményekhez vezethet. *Per os* alkalmazva még nagy adag esetén sem valószínű, hogy az enoxaparin-nátrium felszívódik.

Kezelés

Az antikoaguláns hatás nagymértékben közömbösíthető intravénásan alkalmazott, lassú protamin injekcióval. A protamin adagja a beadott enoxaparin-nátrium mennyiségétől függ, 1 mg protamin

100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatását közömbösíti, amennyiben az enoxaparin alkalmazása 8 órán belül történt. Amennyiben több mint 8 óra telt el az enoxaparin alkalmazása óta, vagy ha úgy határoznak, hogy egy második adag protamin adása szükséges, akkor infúzió formájában 0,5 mg protamin adható minden 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium közömbösítésére. 12 órával az enoxaparin-nátrium injekciót követően nem szükséges a protamint alkalmazni. Azonban még nagy dózisú protaminnal sem közömbösíthető teljesen az enoxaparin anti-Xa aktivitása (legfeljebb 60%-ban) (lásd a protamin sók alkalmazására vonatkozó utasításokat).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antitrombotikus gyógyszerek, heparin csoport. ATC kód: B01A B05

Az Inhixa hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (http://www.ema.europa.eu) érhető el.

Farmakodinámiás hatások

Az enoxaparin alacsony, hozzávetőlegesen 4500 dalton molekulatömegű heparin, amelyben szétválik a standard heparin antitrombotikus és antikoaguláns hatása. A hatóanyag a nátriumsó.

In vitro tisztított rendszerben az enoxaparin-nátriumnak erős anti-Xa aktivitása (körülbelül 100 NE/mg) és gyenge anti-IIa- vagy antitrombin-aktivitása (körülbelül 28 NE/mg) van; ezek aránya 3,6. Ezek az antikoaguláns hatások antitrombin- III (ATIII) által mediáltak és emberben antitrombotikus aktivitást eredményeznek.

Az anti-Xa/IIa aktivitáson túl az enoxaparin-nátrium további antitrombotikus és gyulladásgátló tulajdonságait azonosították egészséges vizsgálati alanyokban és betegekben, valamint nem klinikai modellekben. Ezek közé a tulajdonságok közé sorolható egyéb véralvadási faktorok, mint pl. a VIIa faktor ATIII függő gátlása, az endogén Szöveti Faktor Útvonal Inhibitor (Tissue Factor Pathway Inhibitor; TFPI) felszabadulásának serkentése, valamint a von Willebrand faktor (vWF) vaszkuláris endotélből a vérkeringésbe történő felszabadulásának csökkentése. Ezek a faktorok ismerten hozzájárulnak az enoxaparin-nátrium teljes antitrombotikus hatásához.
Megelőző terápiaként alkalmazva az enoxaparin-nátrium nem módosítja szignifikáns mértékben az aPTI-t. Kuratív terápiaként alkalmazva a maximális hatás elérésekor aPTI a kontroll idő 1,5-2,2-szeresére növekedhet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Vénás tromboembóliás esemény (VTE) megelőzése műtét kapcsán

A VTE kiterjesztett profilaxisa ortopédiai műtétet követően
VTE kiterjesztett profilaxisában végzett kettős vak vizsgálatban, amelyben 179, VTE-vel előzőleg nem kezelt, csípőprotézis-műtéten átesett beteg vett részt, és a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) szubkután enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) szubkután enoxaparin-nátriumot (n = 90), vagy placebót (n = 89) kaptak. A mélyvénás trombózis (DVT) incidenciája a kiterjesztett profilaxis során szignifikánsan alacsonyabb volt az enoxaparin-nátrium esetében a placebóhoz képest. Nem számoltak be tüdőembólia előfordulásáról, és nem jelentkezett jelentős vérzés.
A hatásosságra vonatkozó adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer,	Placebo naponta egyszer,

	szubkután n (%)	szubkután n (%)
Kiterjesztett profilaxisban részesült összes beteg	90 (100)	89 (100)
Összes VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Összes DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximális DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*p-érték vs placebo=0,008
#p-érték vs placebo=0,537

Egy másik kettős vak vizsgálatban, amelyet 262, VTE-vel nem érintett, csípőprotézis műtéten átesett beteg részvételével végeztek, és ahol a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) szubkután enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszeri 4000 NE (40 mg) szubkután enoxaparin-nátriumot (n = 131), vagy placebót (n = 131) kaptak. A VTE incidenciája az első vizsgálathoz hasonlóan szignifikánsan alacsonyabb volt a kiterjesztett profilaxis során az enoxaparin-nátrium csoportban, mint a placebocsoportban mind az összesített VTE (enoxaparin-nátrium: 21 [16%], illetve placebo: 45 [34,4%]; p = 0,001), mind a proximális DVT (enoxaparin-nátrium: 8 [6,1%], illetve placebo: 28 [21,4%]; p =<0,001) tekintetében. A jelentős vérzések tekintetében nem mutatkozott eltérés az enoxaparin-nátriumot és a placebót kapó csoport között.

A mélyvénás trombózis (DVT) kiterjesztett profilaxisa onkológiai műtét kapcsán
Egy kettős vak, multicentrikus vizsgálatban az enoxaparin-nátrium négy hétig, illetve egy hétig alkalmazott profilaktikus adagjának hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze 332 olyan betegnél, akiknél hasi vagy medenceűri daganat eltávolítására elektív műtétet hajtottak végre. A betegek 6–10 napig naponta kaptak enoxaparin-nátriumot (4000 NE (40 mg) szubkután), majd véletlen besorolás alapján újabb 21 napig kaptak enoxaparin-nátriumot, vagy placebót. Kétoldali venográfiát végeztek a 25. és a 31. nap között, illetve korábban, ha a vénás tromboembólia tüneteit észlelték. A betegeket három hónapig követték. A hasi vagy medencei daganat műtétjét követően az négyhetes enoxaparin-nátrium profilaxis szignifikánsan csökkentette a venográfiával kimutatott trombózis incidenciáját az egyhetes enoxaparin-nátrium profilaxishoz képest. A kettős vak fázis végén a vénás tromboembólia előfordulási aránya 12,0% (n = 20) volt a placebocsoportban, illetve 4,8% (n = 8) az enoxaparin-nátriumot csoportban; p = 0,02. Ez a különbség három hónap elteltével is fennállt (13,8% szemben az 5,5%-kal [n = 23 versus 9], p = 0,01). A vérzés vagy egyéb szövődmények tekintetében nem jelentkeztek különbségek sem a kettős vak, sem a követéses fázisban.

Vénás tromboembólia megelőzése akut belgyógyászati betegség miatt várhatóan csökkent mobilitású betegeknél

Egy kettős vak, multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban naponta egyszer, szubkután alkalmazott enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) és 4000 NE (40 mg) adagját hasonlították össze a placebóval DVT megelőzésében akut betegség miatt korlátozott mobilitású belgyógyászati betegeknél (definíció: a megtett távolság <10 méter ≤ 3 nap alatt). A vizsgálatban szívelégtelenségben (NYHA III. vagy IV. stádium); akut légzési elégtelenségben, szövődményekkel járó krónikus légzési elégtelenségben, valamint akut fertőzésben vagy akut reumás betegségben szenvedő betegeket vonták be, ha a VTE-nek legalább egy kockázati tényezője is fennállt (≥ 75 éves életkor, daganat, korábbi VTE, obezitás, visszértágulat, hormonkezelés, valamint krónikus szív- vagy légzési elégtelenség). Összesen 1102 beteget vontak be a vizsgálatba, és 1073 beteg részesült 6–14 napig tartó kezelésben (az átlagos időtartam 7 nap volt). Az enoxaparin-nátrium naponta egyszer 4000 NE (40 mg) szubkután adagja szignifikánsan csökkentette a VTE incidenciáját a placebóhoz képest.
A hatásossági adatok az alábbi táblázatban kerülnek feltüntetésre:

	Enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) naponta egyszer,	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer,	Placebo n (%)

	szubkután n (%)	szubkután n (%)	
Az összes, akut betegséggel kezelt belgyógyászati beteg	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Összes VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Összes DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximális DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = vénás tromboembóliás események, beleértve a DVT-t, PE-t, valamint a tromboembóliás eredetűnek ítélt halálozást is
* p-érték vs placebo =0,0002

A beválasztást követően körülbelül 3 hónappal a VTE incidenciája szignifikánsan alacsonyabb maradt a 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban.
Az összes vérzés előfordulása 8,6%, a jelentős vérzéseké 1,1% volt a placebocsoportban, 11,7% és 0,3% a az enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagjával, valamint 12,6% és 1,7% az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) adagjával.

PE-vel kísért vagy a nélküli DVT kezelése

Egy multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban 900, tüdőembóliával (PE) kísért vagy a nélküli, akut alsó végtagi mélyvénás trombózissal érintett beteget randomizáltak kórházi kezelésre a következők szerint: (i) naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) szubkután enoxaparin-nátrium, (ii) 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután enoxaparin-nátrium vagy (iii) intravénás bolus heparin (5000 NE), amelyet folyamatos infúzió követett (a cél az 55–85 másodperces aPTI elérése volt). Összesen 900 beteget randomizáltak, és valamennyi beteg kapott kezelést. Minden beteg warfarin-nátriumot is kapott (a dózist a protrombin idő alapján módosították, hogy az INR értéke 2,0–3,0 közötti legyen), amelyet az enoxaparin-nátrium vagy a hagyományos heparinterápia megkezdése után 72 órán belül kezdtek meg, és 90 napig folytattak. Enoxaparin-nátriumot vagy hagyományos heparinterápiát alkalmaztak legalább 5 napig, illetve mindaddig, amíg a megcélzott warfarin-nátrium INR értéket el nem érték. Mindkét enoxaparin-nátrium kezelési protokoll egyenértékű volt a hagyományos heparinterápiával a kiújuló vénás tromboembolizáció (DVT és/vagy PE) kockázatának csökkentése tekintetében.
A hatásossági adatok az alábbi táblázatban kerülnek feltüntetésre:

	Enoxaparin-nátrium 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) naponta egyszer, szubkután n (%)	Enoxaparin-nátrium 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) naponta kétszer, szubkután n (%)	Heparin aPTI-hez igazított intravénás terápia n (%)
Az összes PE-vel kísért vagy anélküli, DVT-vel kezelt beteg	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Összes VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Csak DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximális DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = vénás tromboembóliás esemény (mély vénás trombózis és/vagy tüdőembólia)
Az összes VTE kezelési különbsége: CI (95%):
- napi egyszeri enoxaparin-nátrium vs heparin (-3,0–3,5)
- 12 óránként alkalmazott enoxaparin-nátrium vs heparin (-4,2–1,7).

Jelentős vérzés 1,7%-ban jelentkezett a napi egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) enoxaparin-nátriumot, 1,3%-ban a napi kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) enoxaparin-nátriumot, valamint 2,1%-ban a heparint alkalmazó csoportban.
A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és a kiújulás megelőzése aktív daganatos betegeknél

A korlátozott számú beteggel végzett klinikai vizsgálatokban a 3–6 hónapig, naponta egyszer vagy kétszer adott enoxaparinnal kezelt betegek esetében, a jelentések alapján a kiújuló VTE aránya hasonlónak mutatkozott a warfarinéhoz.

A való életben észlelt hatékonyságot a VTE-ben és egyéb trombotikus állapotokban szenvedő betegeket magában foglaló nemzetközi RIETE regiszterből származó 4451, tüneteket mutató VTE-ben és aktív daganatos megbetegedésben szenvedő betegből álló kohorszban értékelték. 3526 beteg kapott sc. enoxaparint 6 hónapon át, 925 beteg pedig tinzaparin vagy dalteparin sc. készítményt. A 3526 enoxaparin-kezelésben részesülő beteg közül 891 beteg kezdeti kezelésként és 6 hónapos hosszú távú kezelésként naponta 1,5 mg/ttkg enoxaparint kapott (kizárólag naponta egyszeri kezelés), 1854 betegnél alkalmaztak kezdeti kezelésként és legfeljebb 6 hónapig hosszú távú kezelésként naponta kétszer 1,0 mg/ttkg enoxaparint (kizárólag naponta kétszeri kezelés), és 687 beteg kapott kezdeti kezelésként naponta kétszer 1,0 mg/ttkg enoxaparint, majd legfeljebb 6 hónapig hosszú távú kezelésként naponta egyszer 1,5 mg/ttkg enoxaparint (naponta kétszeri - naponta egyszeri kezelés kombinálva). A kezelés átlagos időtartama a kezelés megváltoztatásáig 17 nap, a medián időtartama pedig 8 nap volt. A két kezelési csoport között nem volt szignifikáns különbség a VTE kiújulási aránya tekintetében (lásd a táblázatot); az enoxaparin megfelelt az előre meghatározott 1,5-ös non-inferioritási kritériumnak (a releváns kovariánsokkal korrigált HR 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). A két kezelési csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a súlyos (halálos vagy nem halálos) vérzés és a teljes halálozás relatív kockázata tekintetében (lásd a táblázatot).

Táblázat. Hatásossági és biztonságossági eredmények a RIETECAT vizsgálatban

Eredmény	**Enoxaparin n=3526**	**Más LMWH n=925**	**Korrigált relatív hazárd enoxaparin/más LMWH [95%-os konfidenciaintervallum]**
VTE kiújulása	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Súlyos vérzés	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Nem súlyos vérzés	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Teljes halál	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Az alábbiakban áttekintést adunk a 6 hónapos kezelést befejezők eredményeiről a RIETECAT vizsgálatban alkalmazott kezelési rezsimek szerinti bontásban:

Táblázat. 6 hónapos eredmények a 6 hónapos kezelést befejező betegeknél, a különböző rezsimek szerinti bontásban

Eredmény N (%) (95% CI)	**Enoxaparin mindegyik rezsim**	**Enoxaparin mindegyik rezsim**					**Az Európai Unióban engedélyezett LMWH-k**
		Enoxaparin naponta egyszer	**Enoxaparin naponta kétszer**	**Enoxaparin naponta kétszeri adagolás-ról váltás naponta egyszeri adagolás-ra**	**Enoxaparin naponta egyszeri adagolás-ról váltás naponta kétszeri adagolás-ra**	**Enoxaparin egynél több váltás**	

	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE kiújulása	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%)
Súlyos vérzés (halálos vagy nem halálos)	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%)
Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzések	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%)
Teljes halálozás	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%)
Halálos PE vagy halálos vérzés miatti halálozás	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%)
Minden adat 95%-os CI értékkel							

Instabil angina és nem ST-elevációval járó miokardiális infarktus kezelése

Egy nagy volumenű, multicentrikus vizsgálatba 3171 beteget választottak be, instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus akut fázisában. A betegeket úgy randomizálták, hogy napi egyszer 100-325 mg acetilszalicilsav alkalmazása mellett 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután enoxaparin-nátriumot, vagy nem frakcionált intravénás heparint kaptak az aPTI-hez igazítva. A betegeket minimum 2 napig, maximum 8 napig kellett kórházi kezelésben részesíteni, amíg vagy az állapotuk klinikailag stabilizálódott, vagy revaszkularizációs beavatkozás történt, vagy elbocsátották őket. A betegeket 30 napig követték. A heparinhoz képest az enoxaparin-nátrium szignifikánsan csökkentette az angina pectoris, a miokardiális infarktus és a halál kombinált incidenciáját, amely a 14. napra 19,8%-ról 16,6%-ra csökkent (a relatív kockázat csökkenése 16,2%). A kombinált incidencia csökkenése 30 nap után is fennmaradt (23,3%-ról 19,8%-ra; a relatív kockázat 15%-os csökkenése). Nem volt szignifikáns különbség a jelentős vérzések tekintetében, noha gyakrabban alakult ki vérzés a szubkután injekció beadási helyén.

ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus kezelése (STEMI)

Egy nagy volumenű multicentrikus vizsgálatban 20 479, fibrinolitikus terápiára alkalmas STEMI beteget randomizáltak vagy enoxaparin-nátrium kezelésre egyszeri 3000 NE (30 mg) intravénás bólusban és azzal egyidőben további 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután injekció formájában, amelyet 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután adagok követtek 12 óránként, vagy intravénásan alkalmazott, az aktivált tromboplasztinidőhöz (aPTI) igazított nem-frakcionált heparin kezelésre 48 órán át. Valamennyi beteg legalább 30 napon keresztül acetilszalicilsav-kezelésben is részesült. Az enoxaparin-nátrium adagolási stratégiáját a súlyos vesekárosodásban szenvedő és a 75 éves vagy idősebb betegek esetén módosították. Az szubkután enoxaparin-nátrium injekciókat a kórházi elbocsátás idejéig, vagy maximum 8 napig (amelyik előbb bekövetkezett) alkalmazták.
4716 perkután koronária intervencióval kezelt beteg kapott vak elrendezés szerinti adjuváns, antitrombotikus vizsgálati gyógyszert. Ebből következően az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő beteg esetén a PCI enoxaparin-nátrium kezelés mellett zajlott (átállás nélkül) a korábbi klinikai vizsgálatokban meghatározott adagolás szerint, pl. nem adtak újabb adagot abban az esetben, ha az utolsó szubkután adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán belül adták be, illetve 30 NE/ttkg

(0,3 mg/ttkg) enoxaparin-nátrium intravénás bólust alkalmaztak, amennyiben az utolsó szubkután adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be.
Az enoxaparin-nátrium a nem-frakcionált heparinhoz képest 17%-os relatív rizikócsökkenéssel, szignifikánsan csökkentette ($p < 0,001$) az elsődleges végpont, a bármely okból bekövetkezett halál vagy az ismételt miokardiális infarktus (összesített végpont) incidenciáját a randomizálást követő első 30 napon belül (9,9% az enoxaparin-nátrium csoportban; 12,0% a nem-frakcionált heparin csoportban).
Az enoxaparin-nátrium kezelés előnyei, melyek számos hatásossági végpontban megnyilvánultak, a 48. órában jelentkeztek, amikor az ismételt miokardiális infarktus relatív kockázatának 35%-os csökkenését észlelték a nem-frakcionált heparint alkalmazó csoporthoz képest ($p < 0,001$).
Az enoxaparin-nátrium kedvező hatása az elsődleges végpont tekintetében egységesen megmutatkozott valamennyi kulcsfontosságú alcsoportban, így az életkor, a nem, az infarktus lokalizációja, az anamnézisben szereplő cukorbetegség, az anamnézisben szereplő miokardiális infarktus, az alkalmazott fibrinolitikum típusa és a vizsgálati gyógyszer alkalmazásáig eltelt idő vonatkozásában.
Az enoxaparin-nátrium kezelés hatása szignifikánsan kedvezőbb volt a nem-frakcionált heparinhoz viszonyítva a randomizációt követő 30 napon belül a PCI-vel kezelt (23%-os relatív rizikócsökkenés) vagy a csak gyógyszeres kezelésben részesült betegek esetén (15%-os relatív rizikócsökkenés, $p = 0,27$ az interakcióra).
Az összetett végpont (halál, újabb miokardiális infarktus vagy koponyaűri vérzés a 30. napig) aránya (a nettó klinikai előny mérőszáma) szignifikánsan ritkábban következett be ($p < 0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (10,1%) a heparincsoporttal összehasonlítva (12,2%), ami a relatív kockázat 17%-os csökkenését jelenti az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülők javára.
A jelentős vérzés incidenciája a 30 napon szignifikánsan magasabb volt ($p < 0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (2,1%), mint a heparincsoportban (1,4%). A gyomor-bélrendszeri vérzés incidenciája magasabb volt az enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban (0,5%), mint a heparincsoportban (0,1%), míg a koponyaűri vérzés incidenciája hasonló volt mindkét csoportban (enoxaparin-nátriummal 0,8%, heparinnal 0,7%).
Az enoxaparin-nátrium kezelés első 30 napja során megfigyelt elsődleges végpontra gyakorolt kedvező hatása fennmaradt a 12 hónapos követési periódus alatt.

Májkárosodás

Irodalmi adatok alapján a májcirrózisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B-C stádium) az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) dózisban alkalmazva biztonságosnak és hatásosnak tűnik a véna portae-trombózis megelőzésében, azonban figyelembe kell venni, hogy a közölt vizsgálatoknak korlátai lehetnek. Májkárosodásban szenvedő betegek esetében óvatosan kell eljárni a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt (lásd 4.4 pont). Májcirrózisban szenvedő betegek esetében (Child-Pugh A, B vagy C stádium) nem végeztek formális dóziskereső klinikai vizsgálatokat.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános jellemzők

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikai paramétereit elsősorban a plazma anti-Xa, valamint az anti-IIa aktivitásának időbeli változása alapján tanulmányozták a javasolt dózistartományokban, egyszeri és ismételt szubkután alkalmazást, illetve az egyszeri intravénás beadást követően. Az anti-Xa és az anti-Iia farmakokinetikai aktivitások mennyiségi meghatározására validált amidolitikus módszerekkel került sor.

Felszívódás

Az enoxaparin-nátrium abszolút biohasznosulása szubkután injekció után az anti-Xa aktivitás szerint közel 100%.

Különféle adagokat, gyógyszerformákat és adagolási rendeket lehet alkalmazni:

Az átlagos maximális plazma anti-Xa aktivitás a szubkután injekció után 3–5 órával figyelhető meg és 2000 NE, 4000 NE, 100 NE/ttkg és 150 NE/ttkg (20 mg, 40 mg, 1 mg/ttkg és 1,5 mg/ttkg) adagban történő egyszeri szubkután adagolás után az anti Xa aktivitás körülbelül eléri a 0,2, 0,4, 1,0 illetve 1,3 anti-Xa NE/ml-t.

3000 NE (30 mg) intravénás bolus, majd közvetlenül utána 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután adagolás hatására a kiindulási maximális anti-Xa szint 1,16 NE/ml-nek adódott (n = 16), az átlagos expozíció pedig a dinamikus egyensúlyi szint 88%-ának felelt meg. A dinamikus egyensúlyi állapot a kezelés második napján áll be.

Ismételt szubkután alkalmazással, napi egyszeri 4000 NE (40 mg) és napi egyszeri 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) protokollok mellett egészséges önkénteseknél a dinamikus egyensúlyi állapot a 2. napon állt be, az átlagos expozíciós arány hozzávetőlegesen 15%-kal magasabb volt, mint egy egyszeri adagolást követően. A napi kétszeri 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután protokollal a dinamikus egyensúlyi állapot a 3–4. napon áll be; az átlag expozíció körülbelül 65%-kal magasabb, mint egyszeri adagolást követően, az anti-Xa aktivitási szint középértékének maximuma és mélypontja körülbelül 1,2 illetve 0,52 NE/ml.

Az injekció térfogata és dóziskoncentrációja a 100–200 mg/ml tartományban nem befolyásolja a farmakokinetikai paramétereket egészséges önkénteseknél.
Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája a javasolt dózistartományokban lineárisnak mutatkozik.
Az egyéni betegeken belüli és betegek közti variabilitás kismértékű. Ismételt szubkután alkalmazást követően nem jelentkezik akkumuláció.

A plazma anti-Iia aktivitása szubkután alkalmazást követően hozzávetőlegesen tízszer alacsonyabb, mint az anti-Xa aktivitás. Az anti-Iia aktivitási szint átlagának maximuma hozzávetőlegesen 3–4 órával az szubkután injekciót követően figyeltek meg, ami naponta kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) és naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) ismételt alkalmazása után 0,13 NE/ml illetve 0,19 NE/ml értékeket ér el.

Eloszlás

Az enoxaparin-nátrium anti-Xa aktivitás tényleges megoszlási térfogata körülbelül 4,3 liter, és megközelíti a vértérfogatot.

Biotranszformáció

Az enoxaparin-nátrium elsősorban a májban metabolizálódik deszulfatációval és/vagy depolimerizációval kisebb molekulasúlyú részekre, és ezzel együtt a biológiai hatékonyság nagyban csökken.

Elimináció

Az enoxaparin-nátrium lassan kiürülő anyag, 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) 6 órás intravénás infúziót követően az átlagos anti-Xa plazmaclearance 0,74 l/h.
Az elimináció monofázisosnak tűnik, a felezési idő körülbelül az egyszeri szubkután dózis utáni 5 órától az ismételt adagolást követő 7 óráig terjed.
Az aktív fragmentumok veseclearance-e a beadott adag hozzávetőlegesen 10%-ának felel meg, az aktív és nem aktív fragmentumok vesén keresztüli teljes kiürülése pedig a dózis 40%-át teszi ki.

Különleges betegcsoportok

Idősek
Egy populációs szintű farmakokinetikai elemzés eredményei alapján az enoxaparin-nátrium kinetikai profilja időseknél normál vesefunkció esetén nem tér el a fiatalabbakétól Mivel azonban a vesefunkció

az életkor előrehaladtával beszűkül, idős betegeknél csökkenhet az enoxaparin-nátrium eliminációja (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás
Egy vizsgálatban, amelyben előrehaladott cirrózisban szenvedő betegeket kezeltek napi egyszeri 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal, a maximális anti-Xa aktivitás csökkenése a májkárosodás súlyosságának mértékével függött össze (Child–Pugh stádiumok szerint), amit elsősorban annak tulajdonítottak, hogy a májkárosodásban szenvedő betegeknél az ATIII-szint a csökkent ATIII szintézis következtében alacsonyabb.

Vesekárosodás
Az anti-Xa plazmaclearance és a kreatinin-clearance között lineáris kapcsolat figyelhető meg dinamikus egyensúlyi állapotban, ami arra utal, hogy vesekárosodás esetén a betegekben csökken az enoxaparin-nátrium clearance-e. Közepes (kreatinin-clearance 30–50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50–80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetében napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt szubkután adagolása mellett kis mértékben növekszik az anti-XA expozíció, amelyet az AUC értéke jellemez dinamikus egyensúlyi állapotban. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/perc) napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt szubkután adagolása mellett az AUC-érték szignifikánsan, átlagosan 65%-kal emelkedik dinamikus egyensúlyi állapotban (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hemodialízis
Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája hasonlónak tűnt a kontrollcsoportban tapasztalthoz egyszeri 25 NE, 50 NE, vagy 100 NE/ttkg (0,25, 0,50 vagy 1,0 mg/ttkg) intravénás dózis alkalmazását követően, ugyanakkor a kontrollcsoporthoz képest kétszer magasabb AUC-értéket mértek.

Testtömeg
Napi egyszeri 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) ismételt szubkután adását követően az anti-Xa aktivitás átlagos AUC értéke alig volt magasabb dinamikus egyensúlyi állapotban elhízott egészséges önkénteseknél (BMI 30-48 ttkg/m^2), mint a nem obez kontrollok körében, míg a maximális plazma anti-Xa aktivitás nem emelkedett. Az obez, szubkután adagolásban részesülő betegeknél a testtömeghez viszonyított clearance alacsonyabb volt.

Amikor az adagolást nem a testtömeghez igazították, egyszeri 4000 NE (40 mg) szubkután dózist követően az anti-Xa expozíció 52%-kal volt magasabb a kis testtömegű (<45 ttkg-os) nők és 27%-kal volt magasabb kis testtömegű (<57 ttkg-os) férfiak esetében, mint a normál testtömegű alanyoknál (lásd 4.4 pont).

Farmakokinetikai interakciók

Nem észleltek farmakokinetikai interakciót az enoxaparin és az azzal párhozamosan alkalmazott trombolitikumok között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatásán kívül nem tapasztaltak nemkívánatos reakciókat patkányokon és kutyákon szubkután adott 15 mg/ttkg/nap adaggal 13 héten át, illetve patkányokon és majmokon szubkután és intravénás adott 10 mg/ttkg/nap adaggal 26 héten át.
Az enoxaparin nem bizonyult mutagénnek *in vitro* vizsgálatokban, beleértve az Ames-tesztet, egér limfóma-mutációs tesztet, humán limfocita-aberráció vizsgálatot, és in vitro patkány csontvelőkromoszóma-aberrációs tesztet.

Vemhes patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatokban a szubkután alkalmazott enoxaparin-nátrium 30 mg/ttkg/nap adagig nem mutatott semmilyen teratogén vagy fötotoxikus hatást. Az enoxaparin nem

befolyásolta a fertilitást és a reproduktív képességet a hím és nőstény patkányokon, szubkután alkalmazott 20 mg/ttkg/nap adagokig.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Sc. injekció

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén)

Az enoxaparin-nátrium biztonságosan alkalmazható 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal (lásd 4.2 pont).

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Előretöltött fecskendő

3 év

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal hígított gyógyszer

8 óra

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,8 ml oldat rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben. A fecskendő még tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve.

Csomag:
- 2, 10 vagy 30 db előretöltött fecskendő dobozban
- 10 vagy 30 db előretöltött fecskendő és tűvédő eszköz dobozban

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

HASZNÁLATI UTASÍTÁS AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐKHÖZ

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót tűvédő nélküli előretöltött fecskendővel?

Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg

beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell eljárni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem az, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Tudja biztosan, hogy mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció nem okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve, hogy nem fájdalmas-e. Ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa le azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

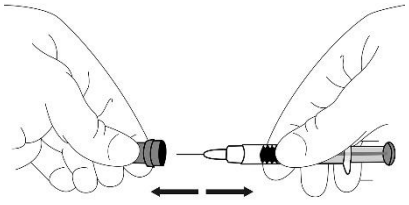
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

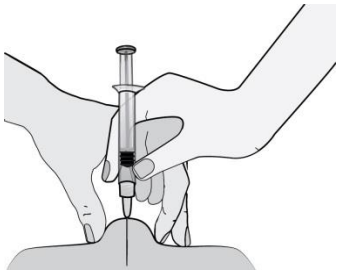


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tűt teljes hosszában a bőrredőbe.



8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt.

Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót tűvédővel ellátott előretöltött fecskendővel?

Az Ön által használt előretöltött fecskendő rendelkezik egy tűvédő eszközzel, amely megvédi Önt a tűszúrásos sérülésektől. Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell eljárni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem az, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Tudja biztosan, hogy mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció nem okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve nem fájdalmas-e. Ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább

5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

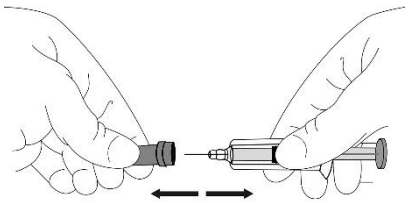
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

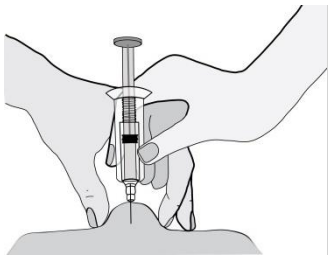


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

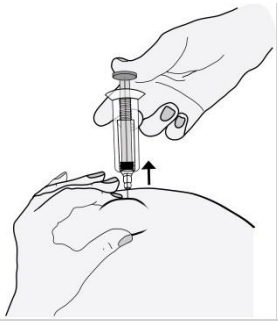
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt. Tartsa benyomva a dugattyút!



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) Tolja be erősen a fecskendő dugattyúját. A műanyag henger alakú biztonsági eszköz automatikusan aktiválódik és teljesen eltakarja a tűt.

11) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)1077 XV Amszterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 15/09/2016
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 26/08/2021

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 15 000 NE (150 mg)/1 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden egyes előretöltött fecskendő 15 000 NE anti-Xa aktivitású enoxaparin-nátriumot tartalmaz (amely megfelel 150 mg-nak) 1 ml vizes oldatban.

Az enoxaparin-nátrium biológiai eredetű anyag, sertés bélnyálkahártyából származó heparin-benzil-észter lúgos depolimerizációjával állítják elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben (injekció)

Tiszta, színtelen-halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Inhixa felnőttek számára javallt:
- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén, különös tekintettel az ortopédiai és általános sebészetre, beleértve a daganatok műtéti eltávolítását is.
- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére akut betegségben (pl. akut szívelégtelenség, légzési elégtelenség, súlyos fertőzések vagy rheumás megbetegedések) szenvedő belgyógyászati betegeknél, valamint a mobilitás korlátozása esetén, ami a vénás tromboembóliás szövődmény fokozott kockázatával jár.
- Mélyvénás trombózis (DVT) valamint tüdőembólia (PE) kezelésére, kivéve a valószínűleg trombolitikus kezelést vagy sebészeti beavatkozást igénylő tüdőembóliát.
- A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és a kiújulás megelőzése aktív daganatos betegeknél.
- Hemodialízis során a trombusképződés megelőzésére az extrakorporális keringésben.
- Akut koronária szindrómában:
    - Instabil angina és ST-elevációval nem járó akut miokardiális infarktus kezelése (NSTEMI), orális acetilszalicilsavval kombinálva.
    - ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus (STEMI) kezelésére, beleértve a gyógyszeres kezelésre szoruló vagy későbbi perkután koronária intervenciót (PCI) igénylő betegeket is.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén
A tromboembóliás szövődmény kialakulásának kockázata egyénileg felbecsülhető validált, kockázatbesorolási modell alapján.

- A tromboembólia szempontjából közepes rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 2000 NE (20 mg) naponta egy alkalommal szubkután injekció formájában. A sebészeti beavatkozás előtt (2 órával a műtétet megelőzően) beadott 2000 NE (20 mg) enoxaparin-nátrium hatásosnak és biztonságosnak bizonyult közepes kockázatú műtéti beavatkozás esetén. A közepes kockázatú betegeknél az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama minimum 7-10 nap, függetlenült a klinikai állapot (pl. mobilitás) alakulásától. A profilaktikus kezelést mindaddig folytatni kell, amíg a beteg mobilitása jelentősen korlátozott.
- A tromboembólia szempontjából nagy rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután injekció formájában, amit lehetőleg a műtét előtt 12 órával kell elkezdeni. Amennyiben a műtét előtti 12 óránál korábban van szükség az enoxaparin-nátrium profilaktikus alkalmazására (pl. ortopéd sebészeti beavatkozásra váró magas rizikójú beteg esetében), az utolsó injekciót a műtét előtt legalább 12 órával kell beadni, és a kezelést a műtétet után 12 órával kell folytatni.
    - Nagyobb ortopéd sebészeti beavatkozáson áteső betegeknél kiterjesztett, legalább 5 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.
    - Hasi vagy kismedencei daganat műtéti eltávolításán áteső, vénás tromboembólia (VTE) szempontjából nagy rizikójú betegeknek meghosszabbított, legalább 4 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése belgyógyászati betegeknél
Az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal sc. injekció formájában.
Az enoxaparin-nátrium kezelést legalább 6-14 napig kell folytatni a klinikai állapot javulásától (pl. mobilitás) függetlenül. A 14 napnál tovább tartó kezelés előnyét nem igazolták.

Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése
Az enoxaparin-nátrium szubkután injekcióban adható naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) adagban, vagy naponta kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) adagban.
Az adagolást az orvosnak minden egyes beteg esetében egyénileg kell megállapítania, beleértve a tromboembólia és a vérzés kockázatának értékelését is. A naponta egyszer adandó 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) adagolási sémát szövődménymentes esetekben, a VTE kiújulásának szempontjából alacsony rizikójú betegnél kell alkalmazni. A naponta kétszer adandó 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) adagolási sémát kell alkalmazni minden más beteg esetében, például túlsúlyosaknál, a tünetekkel járó tüdőembóliában szenvedőknél, tumoros betegeknél, a visszatérő VTE-ben vagy proximális (*vena iliaca*) trombózisban szenvedő betegeknél.

Az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama átlagosan 10 nap. Orális antikoaguláns kezelést a megfelelő időpontban kell elkezdeni (lásd a "Váltás enoxaparin-kezelésről orális antikoagulánsra" alcímet a 4.2 pont végén).

A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és kiújulásának megelőzése során aktív daganatos betegeknél az orvosoknak gondosan értékelniük kell a tromboembólia és vérzés előfordulásának egyéni kockázatát.
Az ajánlott adag 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) naponta kétszer sc. injekció formájában 5-10 napig, majd ezt követően naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) sc. injekció formájában 6 hónapig. A folyamatos véralvadásgátló kezelés előnyeit 6 hónapos kezelés után újra kell értékelni.

Hemodialízis során trombusképződés megelőzésére
Az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg).
Vérzés szempontjából nagy rizikójú betegeknél az adagot 50 NE/ttkg (0,5 mg/ttkg)-ra kell csökkenteni kettős vaszkuláris bemenet esetén, vagy 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg)-ra egyszeres vaszkuláris bemenet esetén.

Hemodialízis során az enoxaparin-nátriumot a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a dialízis kezdetén. A fenti dózis általában 4 órás kezeléshez elegendő; amennyiben fibringyűrűk képződnének – például az átlagosnál hosszabb kezelés után, további 50–100 NE/ttkg (0,5–1 mg/ttkg) adagot lehet beadni.

Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegekről, akiknél az enoxaparin-nátriumot megelőzésre vagy kezelésre alkalmazták, vagy azt hemodialízis közben adták be.

Akut koronária szindróma: instabil angina és NSTEMI kezelése és akut STEMI kezelése

- Instabil angina és NSTEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) 12 óránként szubkután injekció formájában, egyidejű thrombocytaaggregáció-gátló kezeléssel. A kezelést a klinikai állapot stabilizálódásáig, de minimum 2 napig kell folytatni. A kezelés átlagos időtartama 2–8 nap.
  Amennyiben nem ellenjavallt, acetilszalicilsav alkalmazása javasolt valamennyi betegnél, *per os* adott 150–300 mg telítő adaggal (acetilszalicilsavval még nem kezelt betegeknél), majd a kezelési stratégiától függetlenül hosszú távon 75–325 mg/nap fenntartó adaggal.

- Akut STEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja egyszeri intravénás bolus 3000 NE (30 mg) adagban plusz szubkután egyetlen 100 NE/ttkg-os adag, amelyet további 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután adagok követnek 12 óránként (az első két szubkután adag egyenként nem haladhatja meg a 10 000 NE [100 mg-ot]). Ezzel párhuzamosan megfelelő thrombocytaaggregáció kezelést, pl. *per os* acetilszalicilsav adását kell elkezdeni (75-325 mg napi egyszeri adaggal), hacsak nem ellenjavallt. Az enoxaparin-kezelést 8 napig, vagy (ha az ennél korábban bekövetkezik) a kórházi elbocsátás időpontjáig kell fenntartani. Amikor trombolitikummal együtt alkalmazzák (fibrinspecifikus vagy nem fibrinspecifikus), az enoxaparint a fibrinolitikus terápia megkezdése előtti 15. perc és a megkezdése utáni 30. perc közötti intervallumban kell beadni.
  - A 75 éves és idősebb betegekre vonatkozó dózist lásd az „Idősek” bekezdésben.
  - Perkután koronária intervencióban (PCI) részesülő betegek esetén, amennyiben az utolsó enoxaparin-nátrium injekció beadása a ballon felfújását megelőző 8 órán belül történt, nem szükséges újabb adag alkalmazása. Amennyiben az utolsó szubkután injekciót a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be, egyszeri intravénás bólusban 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg) enoxaparin-nátrium alkalmazandó.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők
Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nem állnak rendelkezésre adatok.

Idősek
A STEMI kivételével egyetlen javallat esetében sem szükséges az adag módosítása az időseknél, kivéve a vesekárosodásban szenvedő betegeket (lásd később, a „Vesekárosodás” alcím alatt és a 4.4 pontban).
Akut STEMI esetén a 75 éves és idősebb betegek kezelése esetén tilos kezdeti intravénás bólus injekciót alkalmazni. A kezelést 12 óránként alkalmazott 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg) szubkután adaggal kell kezdeni (az első két szubkután adag egyenként nem haladhatja meg a 7500 NE-t (75 mg-ot). A további szubkután injekciók adagja 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg).
A vesekárosodásban szenvedő idős betegekre vonatkozó dózist lásd később a „Vesekárosodás” cím alatt és a 4.4 pontban.

Májkárosodás
Májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.1 és 5.2 pontok), ezért ilyen betegek esetében óvatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás (lásd 4.4 és 5.2 pontok)
Súlyos vesekárosodás
Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Adagolási táblázat súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance [15-30] ml/perc) esetén:

Indikáció	Adagolás
Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése	2000 NE (20 mg) szubkután naponta egyszer
Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután naponta egyszer
A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. naponta egyszer
Instabil angina és NSTEMI kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután naponta egyszer
Akut STEMI kezelése (75 év alatti betegek)	1 × 3000 NE (30 mg) intravénás bólus, plusz 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután, majd 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután 24 óránként
Akut STEMI kezelése (75 év feletti betegek)	Nincs kezdeti intravénás bólus, 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután, majd 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután 24 óránként

A javasolt adagmódosítások nem vonatkoznak a hemodialízis során történő alkalmazásra.

Közepes és enyhe vesekárosodás
Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazva nem szükséges az adag módosítása, azonban gondos klinikai ellenőrzés ajánlott.

Az alkalmazás módja

Az Inhixa intramuszkuláris alkalmazása nem javallt, és ilyen módon nem adható.

Műtéti beavatkozást követő vénás tromboembóliás szövődmény profilaxisa, DVT és PE kezelése, aktív daganatos betegeknél a DVT és PE hosszú távú kezelésére, instabil angina és NSTEMI kezelése esetén az enoxaparin-nátrium kizárólag szubkután injekció formájában adható.

- Akut STEMI indikációban a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, amelyet azonnal szubkután injekció követ.
- Hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére a dializáló kör artériás szárába adandó.

Az egyszer használatos, előretöltött fecskendő azonnali felhasználásra kész.

Az ampullák vagy a többadagos injekciós üvegek használatához tuberkulin fecskendő vagy ezzel egyenértékű mérőfecskendő alkalmazása javasolt a megfelelő mennyiségű gyógyszeradag felszívásához.

A sc. injekció beadásának módja
Az injekciót lehetőleg fekvő betegnek kell beadni.
Az enoxaparin-nátriumot mély sc. injekcióként kell alkalmazni.

Előretöltött fecskendő használata esetén beadás előtt nem kell a levegőbuborékot eltávolítani a fecskendőből a gyógyszervesztés elkerülése érdekében. Ha a beadandó gyógyszermennyiséget a beteg testtömege alapján kell meghatározni, a kívánt mennyiség eléréséhez a beosztással ellátott, előretöltött fecskendőket kell használni. A fölösleges mennyiséget az injekció beadása előtt el kell távolítani. Bizonyos esetekben az adagot az előretöltött fecskendő beosztásával nem lehet pontosan beállítani, ilyenkor a beadandó térfogatot a hozzá közelebb eső beosztáshoz kell igazítani.

Az adagokat felváltva a hasfal bal, illetve a jobb anterolaterális vagy poszterolaterális régiójába adjuk.

Az injekciós tűt annak teljes hosszában kell beszúrni a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell. A beadás után az injekció helyét nem szabad dörzsölni.

Megjegyzés az automata biztonsági rendszerrel ellátott, előretöltött fecskendőkhöz: A biztonsági rendszer az injekció beadása végén aktiválódik (lásd a kezelési útmutatót a 6.6 pontban).

Ha az injekciót a beteg magának adja be, a betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a gyógyszer mellé adott betegtájékoztatóban leírt utasításokat kövesse.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén)

Akut STEMI esetén a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, melyet azonnal szubkután injekció követ.
Az intravénás injekcióhoz a többadagos injekciós üveg, és az előretöltött fecskendő egyaránt felhasználható.
Az enoxaparin-nátrium injekciót intravénásan kell alkalmazni. Nem szabad egyéb gyógyszerekkel keverni vagy együtt adni. Annak érdekében, hogy az enoxaparin-nátrium egyéb gyógyszerekkel a beadás során ne keveredjen, a biztosított vénát az enoxaparin-nátrium intravénás bólusának beadása előtt és után megfelelő mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal át kell mosni. Az enoxaparin-nátrium biztonságosan beadható 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal.

Kezdő 3000 NE (30 mg) bólus
A kezdő 3000 NE (30 mg) bólus beadásához az enoxaparin-nátrium mennyiségének méréséhez beosztással ellátott előretöltött fecskendő alkalmazásakor a felesleges mennyiséget el kell távolítani oly módon, hogy a fecskendőben kizárólag a 3000 NE (30 mg) beadandó adag maradjon. Ezt követően a 3000 NE (30 mg) adag közvetlenül injektálható az intravénás szárba.

Kiegészítő bólus PCI esetén, amennyiben az utolsó szubkután alkalmazás több mint 8 órával a ballon felfújása előtt történt.
Perkután koronária intervencióval (PCI) kezelt betegeknél további egyszeri 30 NE/kg-os (0,3 mg/kg) adagot kell alkalmazni intravénás bólusban, ha az utolsó szubkután alkalmazás a ballon felfújását megelőző 8 órán túl történt.

A beadandó kis mennyiségű adag pontos kiméréséhez a gyógyszert javasolt 300 NE/ml (3 mg/ml)-re hígítani.
A 300 NE/ml (3 mg/ml) oldat eléréséhez egy 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendőt, és egy 50 ml-es infúziós tasakot (azaz, vagy injekcióhoz való 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot, vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldatot) kell felhasználni a következők szerint:
Az infúziós tasakból egy fecskendő segítségével 30 ml folyadékot el kell távolítani, és ezt meg kell semmisíteni meg. A 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendő teljes hatóanyagmennyiségét be kell fecskendezni be az infúziós tasakban maradt 20 ml folyadékba. Óvatosan össze kell rázni a tasak tartalmát. A hígított oldatból egy fecskendő segítségével fel kell szívni az intravénásan alkalmazni kívánt adagot.

A hígított oldatból beadandó mennyiség kiszámításához a következő képletet kell alkalmazni: [hígított oldat mennyisége (ml) = beteg testtömege (ttkg) x 0,1], vagy az alábbi táblázat szerint kell eljárni. A hígított oldat elkészítése közvetlenül a felhasználás előtt javasolt.

Intravénás infúzióban beadandó mennyiség a 300 NE/ml (3 mg/ml) koncentrációra történt hígítást követően

Testtömeg	Szükséges adag 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg)		A végső 300 NE (3 mg)/ml koncentrációjú hígításból beadandó mennyiség
[ttkg]	NE	[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

Artériás szárba adagolt injekció

Az enoxaparin-nátrium injekciót a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a trombusképződés megelőzésére az extracorporalis rendszerben.

Váltás enoxaparin-nátriumról orális antikoagulánsra

Váltás az enoxaparin-nátrium és K-vitamin antagonisták (Vitamin K antagonist-VKA) között
Fokozott klinikai monitorozás és laboratóriumi vizsgálatok végzése [prothrombin idő meghatározása Nemzetközi Normalizált Ráta (International Normalized Ratio =INR) alapján] szükséges a VKA hatásának követése érdekében.
Mivel a VKA maximális hatását bizonyos idő eltelte után fejti ki, az enoxaparin-nátrium kezelést változatlan dózisban addig kell folytatni, amíg az INR érték az indikációnak megfelelő terápiás tartományban marad két egymást követő vizsgálatban során.
A VKA kezelésben részesülő betegeknél, a VKA szedését abba kell hagyni, és az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor az INR érték a terápiás tartomány alá esik.

Váltás enoxaparin-nátrium és közvetlenül szájon át alkalmazandó antikoaguláns (direct oral anticoagulant-DOAC) között

Az enoxaparin-nátriummal kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium leállítása után a DOAC adagolását 0–2 órával előbb kezdjük meg, mint esedékes lenne a következő enoxaparin-nátrium adag. Ez megfelel a DOAC alkalmazási előírásának.
DOAC-vel kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor a DOAC soron következő adagját venné be a beteg.

Epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció során történő alkalmazás

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a neurológiai státusz körültekintő ellenőrzése szükséges az esetleges neuraxiális haematomák kialakulásának kockázatát illetően. (lásd 4.4 pont).

- *Megelőzés esetén alkalmazott dózisok*
  A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium megelőzésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 12 órának kell eltelnie.
  Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 12 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.
  Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 24 óra kihagyása.
  Neuraxiális anesztéziával a 2 órás preoperatív enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagolás megkezdése nem kompatibilis.

- *Kezelésre alkalmazott dózisok*
  A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium kezelésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 24 órának kell eltelnie (lásd továbbá a 4.3 pontot).
  Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 24 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.
  Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 48 óra kihagyása.
  Azoknál a betegeknél, akik az enoxaparin-nátriumot naponta két részletben kapják (tehát 75 NE/ttkg [0,75 mg/ttkg] napi 2-szer vagy 100 NE/ttkg [1 mg/ttkg] napi 2-szer, a második enoxaparin-nátrium adagot ki kell hagyni annak érdekében, hogy a katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig elegendő idő teljen el.

Az anti-Xa-szintek ezekben az időpontokban még mindig mérhetők, és a neuraxiális hematóma elkerülése késleltetett behelyezés/eltávolítás esetén sem garantált.
Hasonlóképpen, legalább 4 órának kell eltelnie az enoxaparin-nátrium következő dózisának beadása előtt a spinális/epidurális lumbálpunkció vagy a katéter eltávolítását követően az előny-kockázat mérlegelése alapján, figyelembe véve mind a trombózis, mind a vérzés kialakulásának kockázatát az adott beavatkozással, és a betegnél fennálló kockázati tényezőkkel összefüggésében.

4.3 Ellenjavallatok

Az enoxaparin-nátrium ellenjavallt az alábbi kórképekben:
- Enoxaparin-nátriummal, heparinnal vagy származékaival – ideértve a többi kis molekulatömegű heparinokat (LMWH) – vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szemben fennálló túlérzékenység;
- Immun-mediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán; vagy keringő antitestek jelenléte (lásd 4.4 pont);
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés és haemorrhagia nagyfokú kockázatával járó állapotok, ideértve a közelmúltban lezajlott haemorrhagiás stroke-ot, gasztrointesztinális fekélyt, vérzés nagyfokú kockázatával járó rosszindulatú daganatok jelenlétét, közelmúltban végzett agy-, gerinc vagy szemészeti műtétet, ismert vagy feltételezett nyelőcsővarixokat, arteriovenosus

malformációkat, éraneurizmákat, illetve a nagyobb intraspinális vagy intracerebrális vaszkuláris deformitásokat;
- Spinális vagy epidurális anesztézia vagy helyi-regionális érzéstelenítés, amennyiben az enoxaparin-nátriumot az előző 24 óra folyamán alkalmazták (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

Az LMWH-k biológiai gyógyszerek. A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Általános megjegyzések

Az enoxaparin-nátrium nem váltható fel (egységre azonos mennyiségben) más kis molekulatömegű heparinokkal (LMWH). Ezek a termékek eltérnek a gyártási folyamatuk, molekulasúlyuk, specifikus anti-Xa- és anti-IIa-aktivitásuk, egységeik, adagolásuk, továbbá klinikai hatékonyságuk és biztonságosságuk szempontjából. Ez farmakokinetikai és ezzel összefüggő biológiai aktivitásbeli különbségeket eredményez (pl. antitrombin-hatás és trombocita-interakciók). Ezért alkalmazásukkor különös figyelem szükséges, és minden egyes készítmény esetében elengedhetetlen a saját alkalmazási előírásuk utasításainak betartása.

HIT az anamnézisben (> 100 nap)

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása ellenjavallt az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán szereplő immunmediált HIT vagy a vérben kimutatható antitestek jelenléte esetén (lásd 4.3 pont). Keringő antitestek még néhány év elteltével is jelen lehetnek a szervezetben.
Különös óvatossággal kell eljárni az enoxaparin-nátrium alkalmazásakor olyan betegek esetén, akiknél a kórtörténetben 100 napon túli HIT szerepel keringő antitestek jelenléte nélkül. Az enoxaparin-nátrium ilyen esetekben történő alkalmazásáról kizárólag az előny/kockázat gondos mérlegelése, és egyéb alternatív nem heparin terápiák (pl. danaparoid-nátrium vagy lepirudin) megfontolását követően lehet dönteni.

A trombocitaszám monitorozása

A 80 G/l alatti trombocitaszámú daganatos betegeknél a véralvadásgátló kezelés egyedi alapon mérlegelendő, és szoros monitorozás javasolt.

Az antitestmediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) kockázata szintén fennáll a kis molekulatömegű heparinoknál. Ha trombocitopénia lép fel, akkor az általában az enoxaparin-nátrium kezelés megkezdését követő 5. és 21. nap között jelentkezik.
A HIT kockázata nagyobb a posztoperatív betegek esetében, különösen szívműtétet követően, illetve daganatos betegeknél.
Ezért szükséges a trombocitaszám ellenőrzése az enoxaparin-kezelés elkezdése előtt, majd rendszeresen a kezelés időtartama alatt.
Amennyiben a klinikai tünetek HIT-re utalnak (artériás és/vagy vénás tromboembólia bármilyen új epizódja, az injekció beadásának helyén fellépő bármilyen fájdalmas bőrelváltozás, a kezelés során fellépő bármilyen allergiás vagy anafilaktoid reakció), a trombocitaszámot ellenőrizni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ilyen tünetek előfordulhatnak, és észlelésük esetén értesítsék háziorvosukat.
A gyakorlatban, amennyiben megerősítést nyer a trombocitaszám jelentős csökkenése (a kezdeti érték 30-50%-a), az enoxaparin-nátrium kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget egyéb alternatív, nem heparin típusú antikoaguláns kezelésre kell átállítani.

Vérzések

A többi véralvadásgátlóhoz hasonlóan, az enoxaparin-kezelés során is bárhol a szervezetben kialakulhat vérzés. Kialakulásakor fel kell deríteni a vérzés helyét, és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Az enoxaparin-nátriumot – a többi antikoaguláns kezeléssel megegyezően–óvatosan kell alkalmazni a fokozott vérzési veszéllyel járó állapotokban, mint pl.

- a haemostasis zavara,
- peptikus fekély az anamnézisben,
- a közelmúltban zajlott ischaemiás stroke,
- súlyos artériás hipertónia,
- a közelmúltban keletkezett diabéteszes retinopátia,
- idegsebészeti beavatkozás vagy szemműtét a közelmúltban,
- a hemosztázisra ható gyógyszerek párhuzamos alkalmazása (ld. 4.5 pont),

Laboratóriumi vizsgálatok

A vénás tromboembólia megelőzésére alkalmazott enoxaparin dózis nem befolyásolja szignifikánsan a vérzési időt, az alvadási paramétereket, és nem hat a trombocitaaggregációra, illetve a fibrinogén-trombocita kötődésre sem.
Magasabb dózisok esetén előfordulhat az aktivált parciális tromboplasztinidő (aPTI) és az aktivált alvadási idő (aCT) növekedése. Az aPTI és az aCT növekedése nem mutat lineáris összefüggést az enoxaparin antitrombotikus hatásának fokozódásával és ezért nem alkalmas az enoxaparin hatásának követésére.

Spinális/epidurális anaesthesia vagy lumbálpunkció

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció nem hajtható végre az enoxaparin-nátrium terápiás adagjainak alkalmazását követő 24 órán belül (lásd még 4.3 pont).
Enoxaparin injekció és spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció együttes alkalmazása esetén neuraxiális hematóma eseteit jelentették, amelyek tartós vagy maradandó bénuláshoz vezethetnek. Ezen esetek ritkák az enoxaparin-nátrium napi egyszeri 4000 NE (40 mg) vagy ennél kisebb dózisának alkalmazásakor.
A hematóma kialakulásának nagyobb a kockázata operációt követően bennmaradó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló egyéb gyógyszerek (pl. nem-szteroid gyulladásgátlók) egyidejű alkalmazásakor, illetve traumás vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén, vagy az anamnézisben szereplő gerincműtét, illetve gerincdeformitás esetén.

Az epidurális vagy spinális altatás/érzéstelenítés, illetve lumbálpunkció és az enoxaparin-kezelés együttes alkalmazásából fakadó vérzési kockázat csökkentése érdekében az enoxaparin farmakokinetikai profilját minden esetben figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont). A katéter behelyezését vagy eltávolítását, illetve a lumbálpunkciót legjobb akkor elvégezni, amikor az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatása még gyenge. Azonban a pontos időzítés – amikor kialakul az adott betegnél a kellően alacsony antikoaguláns hatás – nem ismert. Külön figyelmet igényelnek azok a betegek, akiknél a kreatinin-clearance 15–30 ml/perc, mivel az enoxaparin eliminációs ideje ezeknél a betegeknél jóval hosszabb (lásd 4.2 pont).

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a beteg gyakori ellenőrzése szükséges az esetleges neurológiai károsodás bármilyen jelének vagy tüneteinek észlelése érdekében, amilyen például a középvonalbeli hátfájás, a szenzoros és motoros kiesések (zsibbadás és gyengeség az alsó végtagokban), bél- és/vagy hólyagműködési zavarok. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a fenti jelek vagy tünetek bármelyikének észlelését azonnal jelezzék. Spinális hematóma jeleinek vagy tüneteinek gyanúja esetén sürgősen meg kell állapítani a diagnózist és a gerincvelői dekompressziót is magában foglaló kezelésre van szükség, bár előfordulhat, hogy a kezelés nem előzi meg vagy fordítja vissza a neurológiai következményeket.

Bőrnekrózis / cutan vasculitis

Bőrnekrózist és cutan vasculitist jelentettek LMWH-k alkalmazásával kapcsolatban. Ezen tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni.

Perkután koronária revaszkularizáció

Instabil angina, NSTEMI és STEMI kezelése miatt végzett koronária intervenció után – a vérzés kockázatának minimalizálása érdekében – az enoxaparin adagok beadásánál pontosan be kell tartani az adagolási időközöket. A PCI-t követően fontos a megfelelő vérzéscsillapítás biztosítása a beadás helyén is. Amennyiben záró eszközt alkalmaznak, a vezetőkanül azonnal eltávolítható. Amennyiben manuális kompressziós módszert alkalmaznak, a vezetőkanül 6 órával az utolsó intravénás/szubkután enoxaparin-nátrium adag beadását követően távolítható el. Amennyiben az enoxaparin-nátrium kezelés tovább folytatódik, a soron következő adagot a vezetőkanül eltávolítását követően 6-8 órával lehet beadni. Figyelni kell a vérzés vagy hematóma kialakulásának jeleit a beavatkozás helyén.

Akut infektív endocarditis

A heparin alkalmazása általában nem ajánlott akut infektív endocarditisben szenvedő betegek esetében a cerebrális vérzés kockázata miatt. Amennyiben az enoxaparin használata feltétlenül szükséges, arról kizárólag az egyéni előny–kockázat arány gondos mérlegelését követően lehet dönteni.

Mechanikus műbillentyű

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező betegeknél nem vizsgálták megfelelően az enoxaparin-nátriummal végzett tromboprofilaxist. A műbillentyű-trombózis izolált eseteiről beszámoltak mechanikus műbillentyűvel élő betegeknél, akik tromboprofilaxis céljából enoxaparin-nátriumot kaptak. Az adatok értékelését számos zavaró tényező (többek között az alapbetegség, illetve a klinikai adatok hiányosságai) korlátozza. Az esetek egy részében terhes anyáról volt szó, akiknél a trombózis az anya és a magzat halálát okozta.

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők

Az enoxaparin-nátrium mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők tromboprofilaxisát mér nem vizsgálták kellőképpen. Egy klinikai vizsgálatban, ahol a tromboembólia kockázatának csökkentésére mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél alkalmaztak enoxaparin-nátriumot 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) dózisban naponta kétszer, 8 nő közül 2-nél alakult ki vérrögösödés, ami a szívbillentyű elzáródásához, továbbá az anya és a magzat halálozáshoz vezetett. Forgalomba hozatal utáni időszakban szívbillentyű trombózis izolált eseteiről számoltak be enoxaparin-nátriumot kapó terhes nők esetében. Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél magasabb lehet a tromboembólia kialakulásának kockázata.

Idősek

Nem kell fokozott vérzésveszéllyel számolni profilaktikus dózisok alkalmazása esetén. Időseknél, különösen a ≥ 80 éveseknél, a terápiás dózistartományban adott heparin növeli a vérzéses komplikációk kockázatát. A 75 évnél idősebb, STEMI-vel kezelt betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt és megfontolandó a dózis csökkentése (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél növekszik az enoxaparin-nátrium expozíciója, ami fokozza a vérzés kockázatát. Ezeknél a betegeknél fokozott klinikai ellenőrzés ajánlott, és az anti-Xa aktivitás biológiai monitorozása megfontolandó (lásd 4.2 és 5.2 pont).
Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre

adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.
Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-30 ml/perc), az enoxaparin-nátrium jelentősen megnövekvő expozíciója miatt, terápiás és profilaktikus dózisban egyaránt az adag módosítása javasolt (lásd 4.2 pont).
Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása.

Májkárosodás

Az enoxaparin-nátriumot óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt. Az anti-Xa szintek monitorozásán alapuló dózismódosítás májcirrózisban szenvedő betegek esetében megtévesztő, ezért nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Kis testtömeg

Kis testtömegű nőknél (<45 ttkg), illetve férfiaknál (<57 ttkg) a profilaktikus (nem a testtömeg alapján kiszámolt) dózisok alkalmazásakor fokozott az enoxaparin-nátrium expozíció, ezért fokozott a vérzés kockázata. Ezért az ilyen betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt. (lásd 5.2 pont).

Túlsúlyos betegek

Túlsúlyos betegek esetében nagyobb a tromboembólia kialakulásának kockázata. A profilaktikus dózisok hatásosságát és biztonságosságát túlsúlyos betegek esetében (BMI >30 ttkg/m^2) még nem határozták meg teljes mértékben, így a dózismódosításra vonatkozóan nincs megállapodás. Ezeket a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a tromboembólia jeleinek és tüneteinek kialakulása tekintetében.

Hyperkalaemia

A heparinok elnyomhatják az aldoszteron mellékvesebeli termelődését, ami hyperkalaemia kialakulásához vezet (lásd 4.8 pont), különösen diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, már fennálló metabolikus acidózis, esetén, illetve olyan gyógyszer szedésekor, amelyek ismerten növelik a káliumszintet (lásd 4.5 pont). A vér káliumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, különösen a kockázatnak kitett betegek esetében.

Nátrium-tartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Akut generalizált exanthemás pustulosis

Az akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP) ismeretlen gyakorisággal jelentették az enoxaparin-kezeléssel összefüggésben. A betegeket a gyógyszer felírásakor tájékoztatni kell a jelekről és tünetekről, és szorosan monitorozni kell a bőrreakciókat. Ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelentkezése esetén, az enoxaparint azonnal le kell állítani, és alternatív kezelést kell mérlegelni (adott esetben).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Együttes alkalmazása nem javasolt

Hemosztázist befolyásoló gyógyszerek (lásd 4.4 pont)

Egyes szerek alkalmazását, amelyek hatással vannak a hemosztázisra – hacsak alkalmazásuk nem nélkülözhetetlen – az enoxaparin-nátrium-kezelés előtt abba kell hagyni. Ha a kombináció indokolt, az

enoxaparin-nátriumot gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett kell alkalmazni. Ilyen gyógyszerek lehetnek:

- Szisztémásan alkalmazott szalicilátok, gyulladáscsökkentő adagban alkalmazott acetilszalicilsav, továbbá NSAID-k, beleértve a ketorolakot is,
- Egyéb trombolitikumok (pl. altepláz, retepláz, sztreptokináz, tenektepláz, urokináz) és antikoagulánsok (lásd 4.2 pont).

Együttes alkalmazása óvatosságot igényel

Az alábbi gyógyszerek óvatossággal adhatók együtt az enoxaparin-nátriummal:
Hemosztázisra ható egyéb gyógyszerek, például:

- Trombocitaaggregáció-gátló szerek, ideértve az acetilszalicilsavat trombocitaaggregáció-gátló adagban (kardioprotekció), klopidogrel, tiklopidin, és akut koronária szindróma javallatban alkalmazott glükoprotein IIb/IIIa antagonisták (a vérzés kockázata miatt),
- Dextran 40,
- szisztémásan alkalmazott glükokortikoidok.

Káliumszintet növelő gyógyszerek
A káliumszintet növelő gyógyszerek óvatosan alkalmazhatók enoxaparin-nátriummal párhuzamosan gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Humán alkalmazás esetében nem bizonyított, hogy az enoxaparin átjut a placentán a terhesség második és a harmadik trimeszterében. Az első trimeszterre vonatkozóan nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok nem mutattak semmiféle fötotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot (lásd 5.3 pont). Állatkísérletek adatai szerint az enoxaparin csekély mértékben jut át a placentán.
Az enoxaparin-nátrium terhességben kizárólag akkor alkalmazható, ha azt az orvos elengedhetetlenül szükségesnek ítéli.
Az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő terhes nők gondos monitorozása szükséges a vérzés kialakulása vagy a fokozott antikoaguláció szempontjából, és figyelmeztetni kell a vérzések kialakulásának kockázatára. Általánosságban, a rendelkezésre álló adatok nem utalnak a vérzések, trombocitopénia vagy oszteoporózis kialakulásának fokozott kockázatára a mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők esetében a nem terhes nők csoportjához képest (lásd 4.4 pont).

Tervezett epidurális anesztézia esetén a beavatkozást megelőzően az enoxaparin-nátrium kezelés abbahagyása javasolt (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az enoxaparin változatlan formában kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Laktáló patkányokban az enoxaparin és metabolitjainak koncentrációja az anyatejben igen alacsony.
Az enoxaparin-nátrium *per os* felszívódása valószínűtlen. Az Inhixa szoptatás alatt alkalmazható.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az állatkísérletek nem mutattak semmilyen termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az enoxaparin-nátrium nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az enoxaparin-nátrium hatásait klinikai vizsgálataiba több mint 15 000 beteget vontak be, köztük 1776 beteget DVT profilaxisa céljából kezeltek ortopédiai vagy hasi műtétet követően tromboembóliás szövődmény kockázata miatt; 1169 beteget DVT profilaxisa céljából akut belgyógyászati betegség kapcsán nagymértékben korlátozott mobilitás miatt; 559 beteget tüdőembóliával kísért vagy nem kísért mélyvénás trombózis kezelése céljából; 1578 beteget instabil angina vagy Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése céljából; 10 176 beteget akut STEMI kezelése céljából.

Az enoxaparin-nátrium adagolási módja az indikációktól függően eltérő volt ezekben a klinikai vizsgálatokban. Az enoxaparin-nátrium dózisa a DVT megelőzésére műtétet követően vagy akut betegségben szenvedő, nagymértékben immobilizált páciensek esetében 4,000 NE (40 mg) volt naponta egyszer, szubkután injekció formájában alkalmazva. Pulmonális embóliával (PE) vagy anélkül jelentkező DVT esetén a páciensek 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) dózisú, vagy napi egyszeri alkalommal 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) dózisú enoxaparin-nátrium-kezelésben részesültek szubkután injekció formájában. A klinikai vizsgálatokban instabil angina és Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése esetén az alkalmazott dózis 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) volt szubkután injekció formájában, továbbá akut STEMI- esetében az enoxaparin-nátrium adagja 3000 NE (30 mg) intravénás bólust követően 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) volt szubkután alkalmazva, 12 óránként.

A klinikai vizsgálatok során a vérzések, a trombocitopenia, és a trombocitózis volt a leggyakrabban jelentett reakció (lásd 4.4 pont és alább „A kiválasztott mellékhatások leírása” részt).

Az enoxaparin biztonságossági profilja aktív daganatos betegeknél a DVT és PE hosszú távú kezelésére, hasonló a DVT és PE kezelése indikációban megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Az enoxaparin-kezeléssel összefüggésben akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP) jelentkezéséről számoltak be (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Azokat a mellékhatásokat, amelyekről a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal utáni időszakban számoltak be, a *jel jelzi.
Ezek a következő gyakoriságok szerint fordultak elő: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100–<1/10); nem gyakori (≥ 1/1000–<1/100); ritka (≥1/10 000–<1/1000); nagyon ritka (<1/10 000), vagy nem ismert (a gyakoriság rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképző-szervi és nyirokrendszeri betegségek
- Gyakori: Vérzés, vérzés okozta anémia*, trombocitopénia, trombocitózis.
- Ritka: Eozinofilia*
- Ritka: Trombózissal járó immunoallergiás trombocitopénia esetei; néhány esetben a trombózis szövődményeként szervi infarktus vagy végtagi ischaemia jelentkezett (lásd 4.4 pont).

Immunrendszeri betegségek
- Gyakori: Allergiás reakció
- Ritka: Anafilaxiás/anafilaktoid reakciók, beleértve a sokkot is*

Idegrendszeri betegségek és tünetek
- Gyakori: Fejfájás*

Érbetegségek és tünetek
- Ritka: Spinális hematóma* (vagy neuraxiális hematóma). Ezek az események változó mértékű neurológiai károsodást eredményeztek, beleértve a tartós vagy maradandó bénulást (lásd 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

- Nagyon gyakori: Májenzimszint-emelkedés (főleg transzaminázok , a normál értékek felső határának >3-szorosa)
- Nem gyakori: Hepatocelluláris májkárosodás *,
- Ritka: Kolesztatikus májkárosodás *

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

- Gyakori: Urtikária, pruritusz, eritéma
- Nem gyakori: Bullózus dermatitisz
- Ritka: Alopécia*
- Ritka: Cutan vasculitis*, általában az injekció helyén előforduló bőrnekrózis* (ezeket a bőrjelenségeket általában purpura vagy infiltrálódó és fájdalmas eritemotózus plakkok megjelenése előzi meg).
- Csomók az injekció beadásának helyén * (gyulladásos csomók, melyek nem enoxaparin-tartalmú cisztikus képződmények). Ezek néhány nap alatt felszívódnak és nem teszik szükségessé a kezelés felfüggesztését.
- Nem ismert: Akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP)

A csont- és izomrendszer valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

- Ritka: Oszteoporózis* hosszú távú (3 hónapnál tovább tartó) kezelést követően

Általános tünetek, és az alkalmazás helyén fellépő reakciók

- Gyakori: Az injekció beadásának helyén jelentkező hematóma, fájdalom és egyéb reakciók (például ödéma, vérzés, hiperszenzitivitás, gyulladás, csomó, fájdalom vagy reakció)
- Nem gyakori: Lokális irritáció, bőrnekrózis az injekció beadásának helyén

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

- Ritka: Hyperkalaemia*(lásd 4.4 és 4.5 pontok)

A kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzések

Ezek közé tartoztak a súlyos vérzések, amelyeket a betegek mintegy 4,2%-ánál jelentettek (sebészeti beavatkozáson átesett betegek). Ezek közül némelyik halálos kimenetelű volt. A sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél a vérzéses szövődményeket akkor sorolták a súlyos kategóriába, (1) ha a vérzés jelentős klinikai következménnyel járt, vagy ha (2) $\geq$ 2 g/dl hemoglobinszint-csökkenés következett be, illetve 2 vagy több egység vérkészítmény transzfúziója vált szükségessé. A retroperitoneális és intrakraniális vérzéseket mindig a súlyos kategóriába sorolták.
A többi antikoaguláns szerhez hasonlóan, bizonyos kockázati tényezők egyidejű fennállása esetén vérzés jelentkezhet. Ezek közé sorolhatók: vérzésre hajlamosító organikus léziók, invazív beavatkozások vagy egyéb hemosztázisra ható gyógyszerek egyidejű alkalmazása (lásd 4.4 és 4.5 pont).

MedDRA szervrend-szerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképző-szervi és nyirokrend-	*Nagyon gyakori:* Vérzés [α]	*Gyakori:* Vérzés [α]	*Nagyon gyakori:* Vérzés [α]	*Gyakori* [b]*:* **Vérzés**	*Gyakori:* Vérzés [α]	*Gyakori:* Vérzés [α]

szeri betegségek						
	Ritka: Retro-peritoneális vérzés		*Nem gyakori:* Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés		*Ritka:* Retro-peritoneális vérzés	*Nem gyakori:* Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés

[a] például hematóma, nem a beadás helyén jelentkező véraláfutás, sebhematóma, hematúria, orrvérzés és emésztőrendszeri vérzés.
[b]: a gyakoriság egy 3526 beteget magában foglaló regiszterrel végzett retrospektív vizsgálaton alapul (lásd 5.1 pont)

Trombocitopénia és trombocitózis (Lásd 4.4 pont: A trombocitaszám monitorozása)

MedDRA szerv-rendszerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképző-szervi és nyirokrend-szer betegségek	*Nagyon gyakori:* Trombocitózis [ß]	*Nem gyakori:* Trombocito-pénia	*Nagyon gyakori:* Trombocitózis [ß]	*Nem ismert:* Trombocitopénia	*Nem gyakori:* Trombocito-pénia	*Gyakori:* Trombocitózis[ß] Trombocito-pénia
	Gyakori: Trombocitopénia		*Gyakori:* Trombocitopénia			*Nagyon ritka:* Immun-allergiás trombocitopénia

[ß] emelkedett vérlemezkeszám: > 400 G/l

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Jelek és tünetek

Az enoxaparin-nátrium esetleges túladagolása intravénás, extrakorporális vagy szubkután alkalmazást követően vérzéses szövődményekhez vezethet. *Per os* alkalmazva még nagy adag esetén sem valószínű, hogy az enoxaparin-nátrium felszívódik.

Kezelés

Az antikoaguláns hatás nagymértékben közömbösíthető intravénásan alkalmazott, lassú protamin injekcióval. A protamin adagja a beadott enoxaparin-nátrium mennyiségétől függ, 1 mg protamin 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatását közömbösíti, amennyiben az enoxaparin alkalmazása 8 órán belül történt. Amennyiben több, mint 8 óra telt el az enoxaparin alkalmazása óta, vagy ha úgy határoznak, hogy egy második adag protamin adása szükséges, akkor infúzió formájában 0,5 mg protamin adható minden 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium közömbösítésére. 12 órával az enoxaparin-nátrium injekciót követően nem szükséges a protamint alkalmazni. Azonban még nagy dózisú protaminnal sem közömbösíthető teljesen az enoxaparin anti-Xa aktivitása (legfeljebb 60%-ban) (lásd a protamin sók alkalmazására vonatkozó utasításokat).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antitrombotikus gyógyszerek, heparin csoport. ATC kód: B01A B05

Az Inhixa hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (http://www.ema.europa.eu) érhető el.

Farmakodinámiás hatások

Az enoxaparin alacsony, hozzávetőlegesen 4500 dalton molekulatömegű heparin, amelyben szétválik a standard heparin antitrombotikus és antikoaguláns hatása. A hatóanyag nátriumsó.

In vitro tisztított rendszerben az enoxaparin-nátriumnak erős anti-Xa aktivitása (körülbelül 100 NE/mg) és gyenge anti-Iia- vagy antitrombin-aktivitása (körülbelül 28 NE/mg) van; ezek aránya 3,6. Ezek az antikoaguláns hatások antitrombin- III (ATIII) által mediáltak és emberben antitrombotikus aktivitást eredményeznek.

Az anti-Xa/Iia aktivitáson túl az enoxaparin-nátrium további antitrombotikus és gyulladásgátló tulajdonságait azonosították egészséges vizsgálati alanyokban és betegekben, valamint nem klinikai modellekben. Ezek közé a tulajdonságok közé sorolható egyéb véralvadási faktorok, mint pl. a VIIa faktor ATIII függő gátlása, az endogén Szöveti Faktor Útvonal Inhibitor (Tissue Factor Pathway Inhibitor; TFPI) felszabadulásának serkentése, valamint a von Willebrand faktor (vWF) vaszkuláris endotélből a vérkeringésbe történő felszabadulásának csökkentése. Ezek a faktorok ismerten hozzájárulnak az enoxaparin-nátrium teljes antitrombotikus hatásához.
Megelőző terápiaként alkalmazva az enoxaparin-nátrium nem módosítja szignifikáns mértékben az aPTI-t. Kuratív terápiaként alkalmazva a maximális hatás elérésekor aPTI a kontroll idő 1,5-2,2-szeresére növekedhet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Vénás tromboembóliás esemény (VTE) megelőzése műtét kapcsán

A VTE kiterjesztett profilaxisa ortopédiai műtétet követően
VTE kiterjesztett profilaxisában végzett kettős vak vizsgálatban, amelyben 179, VTE-vel előzőleg nem kezelt, csípőprotézis-műtéten átesett beteg vett részt, és a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) szubkután enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) szubkután enoxaparin-nátriumot (n=90), vagy placebót (n=89) kaptak. A mélyvénás trombózis (DVT) incidenciája a kiterjesztett profilaxis során szignifikánsan alacsonyabb volt az enoxaparin-nátrium esetében a placebóhoz képest. Nem számoltak be tüdőembólia előfordulásáról, és nem jelentkezett jelentős vérzés.
A hatásosságra vonatkozó adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, szubkután n (%)	Placebo naponta egyszer, szubkután n (%)
Kiterjesztett profilaxisban részesült összes beteg	90 (100)	89 (100)
Összes VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Összes DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximális DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*p-érték vs placebo=0,008
#p-érték vs placebo=0,537

Egy másik kettős vak vizsgálatban, amelyet 262, VTE-vel nem érintett, csípőprotézis műtéten átesett beteg részvételével végeztek, és ahol a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) szubkután enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszeri 4000 NE (40 mg) szubkután enoxaparin-nátriumot (n=131), vagy placebót (n=131) kaptak. A VTE incidenciája az első vizsgálathoz hasonlóan szignifikánsan alacsonyabb volt a kiterjesztett profilaxis során az enoxaparin-nátrium csoportban, mint a placebocsoportban mind az összesített VTE (enoxaparin-nátrium: 21 [16%], illetve placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), mind a proximális DVT (enoxaparin-nátrium: 8 [6,1%], illetve placebo: 28 [21,4%]; p=<0,001) tekintetében. A jelentős vérzések tekintetében nem mutatkozott eltérés az enoxaparin-nátriumot és a placebót kapó csoport között.

A mélyvénás trombózis (DVT) kiterjesztett profilaxisa onkológiai műtét kapcsán
Egy kettős vak, multicentrikus vizsgálatban az enoxaparin-nátrium négy hétig, illetve egy hétig alkalmazott profilaktikus adagjának hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze 332 olyan betegnél, akiknél hasi vagy medenceűri daganat eltávolítására elektív műtétet hajtottak végre. A betegek 6–10 napig naponta kaptak enoxaparin-nátriumot (4000 NE (40 mg)szubkután), majd véletlen besorolás alapján újabb 21 napig kaptak enoxaparin-nátriumot, vagy placebót. Kétoldali venográfiát végeztek a 25. és a 31. nap között, illetve korábban, ha a vénás tromboembólia tüneteit észlelték. A betegeket három hónapig követték. A hasi vagy medencei daganat műtétjét követően az négyhetes enoxaparin-nátrium profilaxis szignifikánsan csökkentette a venográfiával kimutatott trombózis incidenciáját az egyhetes enoxaparin-nátrium profilaxishoz képest. A kettős vak fázis végén a vénás tromboembólia előfordulási aránya 12,0% (n=20) volt a placebocsoportban, illetve 4,8% (n=8) az enoxaparin-nátriumot csoportban; p=0,02. Ez a különbség három hónap elteltével is fennállt (13,8% szemben az 5,5%-kal [n=23 versus 9], p=0,01). A vérzés vagy egyéb szövődmények tekintetében nem jelentkeztek különbségek sem a kettős vak, sem a követéses fázisban.

Vénás tromboembólia megelőzése akut belgyógyászati betegség miatt várhatóan csökkent mobilitású betegeknél

Egy kettős vak, multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban naponta egyszer, szubkután alkalmazott enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) és 4000 NE (40 mg) adagját hasonlították össze a placebóval DVT megelőzésében akut betegség miatt korlátozott mobilitású belgyógyászati betegeknél (definíció: a megtett távolság <10 méter ≤3 nap alatt). A vizsgálatban szívelégtelenségben (NYHA III. vagy IV. stádium); akut légzési elégtelenségben, szövődményekkel járó krónikus légzési elégtelenségben, valamint akut fertőzésben vagy akut reumás betegségben szenvedő betegeket vonták be, ha a VTE-nek legalább egy kockázati tényezője is fennállt (≥75 éves életkor, daganat, korábbi VTE, obezitás, visszértágulat, hormonkezelés, valamint krónikus szív- vagy légzési elégtelenség). Összesen 1102 beteget vontak be a vizsgálatba, és 1073 beteg részesült 6–14 napig tartó kezelésben (az átlagos időtartam 7 nap volt). Az enoxaparin-nátrium naponta egyszer 4000 NE (40 mg) szubkután adagja szignifikánsan csökkentette a VTE incidenciáját a placebóhoz képest.
A hatásossági adatok az alábbi táblázatban kerülnek feltüntetésre:

	Enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) naponta egyszer, szubkután n (%)	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, szubkután n (%)	Placebo n (%)
Az összes, akut betegséggel kezelt belgyógyászati beteg	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Összes VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Összes DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximális DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = vénás tromboembóliás események, beleértve a DVT-t, PE-t, valamint a tromboembóliás eredetűnek ítélt halálozást is
* p-érték vs placebo =0,0002

A beválasztást követően körülbelül 3 hónappal a VTE incidenciája szignifikánsan alacsonyabb maradt a 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban.
Az összes vérzés előfordulása 8,6%, a jelentős vérzéseké 1,1% volt a placebocsoportban, 11,7% és 0,3% a az enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagjával, valamint 12,6% és 1,7% az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) adagjával.

PE-vel kísért vagy a nélküli DVT kezelése

Egy multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban 900, tüdőembóliával (PE) kísért vagy a nélküli, akut alsó végtagi mélyvénás trombózissal érintett beteget randomizáltak kórházi kezelésre a következők szerint: (i) naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) szubkután enoxaparin-nátrium, (ii) 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután enoxaparin-nátrium vagy (iii) intravénás bolus heparin (5000 NE), amelyet folyamatos infúzió követett (a cél az 55–85 másodperces aPTI elérése volt). Összesen 900 beteget randomizáltak, és valamennyi beteg kapott kezelést. Minden beteg warfarin-nátriumot is kapott (a dózist a protrombin idő alapján módosították, hogy az INR értéke 2,0–3,0 közötti legyen), amelyet az enoxaparin-nátrium vagy a hagyományos heparinterápia megkezdése után 72 órán belül kezdtek meg és 90 napig folytattak. Enoxaparin-nátriumot vagy hagyományos heparinterápiát alkalmaztak legalább 5 napig, illetve mindaddig, amíg a megcélzott warfarin-nátrium INR értéket el nem érték. Mindkét enoxaparin-nátrium kezelési protokoll egyenértékű volt a hagyományos heparinterápiával a kiújuló vénás tromboembolizáció (DVT és/vagy PE) kockázatának csökkentése tekintetében.
A hatásossági adatok az alábbi táblázatban kerülnek feltüntetésre:

	Enoxaparin-nátrium 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) naponta egyszer, szubkután n (%)	Enoxaparin-nátrium 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) naponta kétszer, szubkután n (%)	Heparin aPTI-hez igazított intravénás terápia n (%)
Az összes PE-vel kísért vagy a nélküli DVT-vel kezelt beteg	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Összes VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Csak DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximális DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = vénás tromboembóliás esemény (mély vénás trombózis és/vagy tüdőembólia)

Az összes VTE kezelési különbsége: CI (95%):
- napi egyszeri enoxaparin-nátrium vs heparin (-3,0–3,5)
- 12 óránként alkalmazott enoxaparin-nátrium vs heparin (-4,2–1,7).

Jelentős vérzés 1,7%-ban jelentkezett a napi egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) enoxaparin-nátriumot, 1,3%-ban a napi kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) enoxaparin-nátriumot, valamint 2,1%-ban a heparint alkalmazó csoportban.

A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és a kiújulás megelőzése aktív daganatos betegeknél

A korlátozott számú beteggel végzett klinikai vizsgálatokban a 3–6 hónapig, naponta egyszer vagy kétszer adott enoxaparinnal kezelt betegek esetében, a jelentések alapján a kiújuló VTE aránya hasonlónak mutatkozott a warfarinéhoz.

A való életben észlelt hatékonyságot a VTE-ben és egyéb trombotikus állapotokban szenvedő betegeket magában foglaló nemzetközi RIETE regiszterből származó 4451, tüneteket mutató VTE-ben és aktív daganatos megbetegedésben szenvedő betegből álló kohorszban értékelték. 3526 beteg kapott sc. enoxaparint 6 hónapon át, 925 beteg pedig tinzaparin vagy dalteparin sc. készítményt. A 3526 enoxaparin-kezelésben részesülő beteg közül 891 beteg kezdeti kezelésként és 6 hónapos hosszú távú kezelésként naponta 1,5 mg/ttkg enoxaparint kapott (kizárólag naponta egyszeri kezelés), 1854 betegnél alkalmaztak kezdeti kezelésként és legfeljebb 6 hónapig hosszú távú kezelésként naponta kétszer 1,0 mg/ttkg enoxaparint (kizárólag naponta kétszeri kezelés), és 687 beteg kapott kezdeti kezelésként naponta kétszer 1,0 mg/ttkg enoxaparint, majd legfeljebb 6 hónapig hosszú távú kezelésként naponta egyszer 1,5 mg/ttkg enoxaparint (naponta kétszeri - naponta egyszeri kezelés kombinálva). A kezelés átlagos időtartama a kezelés megváltoztatásáig 17 nap, a medián időtartama pedig 8 nap volt. A két kezelési csoport között nem volt szignifikáns különbség a VTE kiújulási aránya tekintetében (lásd a táblázatot); az enoxaparin megfelelt az előre meghatározott 1,5-ös non-inferioritási kritériumnak (a releváns kovariánsokkal korrigált HR 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). A két kezelési csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a súlyos (halálos vagy nem halálos) vérzés és a teljes halálozás relatív kockázata tekintetében (lásd a táblázatot).

Táblázat. Hatásossági és biztonságossági eredmények a RIETECAT vizsgálatban

Eredmény	**Enoxaparin n=3526**	**Más LMWH n=925**	**Korrigált relatív hazárd enoxaparin/más LMWH [95%-os konfidenciaintervallum]**
VTE kiújulása	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Súlyos vérzés	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Nem súlyos vérzés	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Teljes halál	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Az alábbiakban áttekintést adunk a 6 hónapos kezelést befejezők eredményeiről a RIETECAT vizsgálatban alkalmazott kezelési rezsimek szerinti bontásban:

Táblázat. 6 hónapos eredmények a 6 hónapos kezelést befejező betegeknél, a különböző rezsimek szerinti bontásban

Eredmény N (%) (95% CI)	**Enoxapa-rin mindegyik rezsim**	**Enoxaparin mindegyik rezsim**					**Az Európai Unióban engedélyezett LMWH-k**
		Enoxapa-rin naponta egyszer	**Enoxapa-rin naponta kétszer**	**Enoxapa-rin naponta kétszeri adagolás-ról váltás naponta**	**Enoxapa-rin naponta egyszeri adagolás-ról váltás naponta kétszeri**	**Enoxapa-rin egynél több váltás**	

				egyszeri adagolá-sra	**adagolá-sra**		
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE kiújulása	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%)
Súlyos vérzés (halálos vagy nem halálos)	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%)
Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzések	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%)
Teljes halálozás	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%)
Halálos PE vagy halálos vérzés miatti halálozás	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%)
Minden adat 95%-os CI értékkel							

Instabil angina és nem ST-elevációval járó miokardiális infarktus kezelése

Egy nagy volumenű, multicentrikus vizsgálatba 3171 beteget választottak be, instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus akut fázisában. A betegeket úgy randomizálták, hogy napi egyszer 100-325 mg acetilszalicilsav alkalmazása mellett 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután enoxaparin-nátriumot, vagy nem frakcionált intravénás heparint kaptak az aPTI-hez igazítva. A betegeket minimum 2 napig, maximum 8 napig kellett kórházi kezelésben részesíteni, amíg vagy az állapotuk klinikailag stabilizálódott, vagy revaszkularizációs beavatkozás történt, vagy elbocsátották őket. A betegeket 30 napig követték. A heparinhoz képest az enoxaparin-nátrium szignifikánsan csökkentette az angina pectoris, a miokardiális infarktus és a halál kombinált incidenciáját, amely a 14. napra 19,8%-ról 16,6%-ra csökkent (a relatív kockázat csökkenése 16,2%). A kombinált incidencia csökkenése 30 nap után is fennmaradt (23,3%-ról 19,8%-ra; a relatív kockázat 15%-os csökkenése). Nem volt szignifikáns különbség a jelentős vérzések tekintetében, noha gyakrabban alakult ki vérzés a szubkután injekció beadási helyén.

ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus kezelése (STEMI)

Egy nagy volumenű multicentrikus vizsgálatban 20 479, fibrinolitikus terápiára alkalmas STEMI beteget randomizáltak vagy enoxaparin-nátrium kezelésre egyszeri 3000 NE (30 mg) intravénás bólusban és azzal egyidőben további 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután injekció formájában, amelyet 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután adagok követtek 12 óránként, vagy intravénásan alkalmazott, az aktivált tromboplasztinidőhöz (aPTI) igazított nem-frakcionált heparin kezelésre 48 órán át. Valamennyi beteg legalább 30 napon keresztül acetilszalicilsav-kezelésben is részesült. Az enoxaparin-nátrium adagolási stratégiáját a súlyos vesekárosodásban szenvedő és a 75 éves vagy idősebb betegek esetén módosították. Az szubkután enoxaparin-nátrium injekciókat a kórházi elbocsátás idejéig, vagy maximum 8 napig (amelyik előbb bekövetkezett) alkalmazták.
4716 perkután koronária intervencióval kezelt beteg kapott vak elrendezés szerinti adjuváns, antitrombotikus vizsgálati gyógyszert. Ebből következően az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő

beteg esetén a PCI enoxaparin-nátrium kezelés mellett zajlott (átállás nélkül) a korábbi klinikai vizsgálatokban meghatározott adagolás szerint, pl. nem adtak újabb adagot abban az esetben, ha az utolsó szubkután adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán belül adták be, illetve 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg) enoxaparin-nátrium intravénás bólust alkalmaztak, amennyiben az utolsó szubkután adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be.
Az enoxaparin-nátrium a nem-frakcionált heparinhoz képest 17%-os relatív rizikócsökkenéssel, szignifikánsan csökkentette ($p<0,001$) az elsődleges végpont, a bármely okból bekövetkezett halál vagy az ismételt miokardiális infarktus (összesített végpont) incidenciáját a randomizálást követő első 30 napon belül (9,9% az enoxaparin-nátrium csoportban; 12,0% a nem-frakcionált heparin csoportban).
Az enoxaparin-nátrium kezelés előnyei, melyek számos hatásossági végpontban megnyilvánultak, a 48. órában jelentkeztek, amikor az ismételt miokardiális infarktus relatív kockázatának 35%-os csökkenését észlelték a nem-frakcionált heparint alkalmazó csoporthoz képest ($p<0,001$).
Az enoxaparin-nátrium kedvező hatása az elsődleges végpont tekintetében egységesen megmutatkozott valamennyi kulcsfontosságú alcsoportban, így az életkor, a nem, az infarktus lokalizációja, az anamnézisben szereplő cukorbetegség, az anamnézisben szereplő miokardiális infarktus, az alkalmazott fibrinolitikum típusa és a vizsgálati gyógyszer alkalmazásáig eltelt idő vonatkozásában.
Az enoxaparin-nátrium kezelés hatása szignifikánsan kedvezőbb volt a nem-frakcionált heparinhoz viszonyítva a randomizációt követő 30 napon belül a PCI-vel kezelt (23%-os relatív rizikócsökkenés) vagy a csak gyógyszeres kezelésben részesült betegek esetén (15%-os relatív rizikócsökkenés, $p=0,27$ az interakcióra).
Az összetett végpont (halál, újabb miokardiális infarktus vagy koponyaűri vérzés a 30. napig) aránya (a nettó klinikai előny mérőszáma) szignifikánsan ritkábban következett be ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (10,1%) a heparincsoporttal összehasonlítva (12,2%), ami a relatív kockázat 17%-os csökkenését jelenti az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülők javára.
A jelentős vérzés incidenciája a 30 napon szignifikánsan magasabb volt ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (2,1%), mint a heparincsoportban (1,4%). A gyomor-bélrendszeri vérzés incidenciája magasabb volt az enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban (0,5%), mint a heparincsoportban (0,1%), míg a koponyaűri vérzés incidenciája hasonló volt mindkét csoportban (enoxaparin-nátriummal 0,8%, heparinnal 0,7%).
Az enoxaparin-nátrium kezelés első 30 napja során megfigyelt elsődleges végpontra gyakorolt kedvező hatása fennmaradt a 12 hónapos követési periódus alatt.

Májkárosodás

Irodalmi adatok alapján a májcirrózisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B-C stádium) az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) dózisban alkalmazva biztonságosnak és hatásosnak tűnik a véna portae-trombózis megelőzésében, azonban figyelembe kell venni, hogy a közölt vizsgálatoknak korlátai lehetnek. Májkárosodásban szenvedő betegek esetében óvatosan kell eljárni a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt (lásd 4.4 pont). Májcirrózisban szenvedő betegek esetében (Child-Pugh A, B vagy C stádium) nem végeztek formális dóziskereső klinikai vizsgálatokat.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános jellemzők

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikai paramétereit elsősorban a plazma anti-Xa, valamint az anti-IIa aktivitásának időbeli változása alapján tanulmányozták a javasolt dózistartományokban, egyszeri és ismételt szubkután alkalmazást, illetve az egyszeri intravénás beadást követően. Az anti-Xa és az anti-IIa farmakokinetikai aktivitások mennyiségi meghatározására validált amidolitikus módszerekkel került sor.

Felszívódás

Az enoxaparin-nátrium abszolút biohasznosulása szubkután injekció után az anti-Xa aktivitás szerint közel 100%.

Különféle adagokat, gyógyszerformákat és adagolási rendeket lehet alkalmazni:
Az átlagos maximális plazma anti-Xa aktivitás a szubkután injekció után 3–5 órával figyelhető meg és 2000 NE, 4000 NE, 100 NE/ttkg és 150 NE/ttkg (20 mg, 40 mg, 1 mg/ttkg és 1,5 mg/ttkg) adagban történő egyszeri szubkután adagolás után az anti Xa aktivitás körülbelül eléri a 0,2, 0,4, 1,0 illetve 1,3 anti-Xa NE/ml-t.

3000 NE (30 mg) intravénás bolus, majd közvetlenül utána 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután adagolás hatására a kiindulási maximális anti-Xa szint 1,16 NE/ml-nek adódott (n=16), az átlagos expozíció pedig a dinamikus egyensúlyi szint 88%-ának felelt meg. A dinamikus egyensúlyi állapot a kezelés második napján áll be.

Ismételt szubkután alkalmazással, napi egyszeri 4000 NE (40 mg) és napi egyszeri 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) protokollok mellett egészséges önkénteseknél a dinamikus egyensúlyi állapot a 2. napon állt be, az átlagos expozíciós arány hozzávetőlegesen 15%-kal magasabb volt, mint egy egyszeri adagolást követően. A napi kétszeri 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután protokollal a dinamikus egyensúlyi állapot a 3–4. napon áll be; az átlag expozíció körülbelül 65%-kal magasabb, mint egyszeri adagolást követően, az anti-Xa aktivitási szint középértékének maximuma és mélypontja körülbelül 1,2 illetve 0,52 NE/ml.

Az injekció térfogata és dóziskoncentrációja a 100–200 mg/ml tartományban nem befolyásolja a farmakokinetikai paramétereket egészséges önkénteseknél.
Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája a javasolt dózistartományokban lineárisnak mutatkozik. Az egyéni betegeken belüli és betegek közti variabilitás kismértékű. Ismételt szubkután alkalmazást követően nem jelentkezik akkumuláció.

A plazma anti-Iia aktivitása szubkután alkalmazást követően hozzávetőlegesen tízszer alacsonyabb, mint az anti-Xa aktivitás. Az anti-Iia aktivitási szint átlagának maximuma hozzávetőlegesen 3–4 órával az szubkután injekciót követően figyeltek meg, ami naponta kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) és naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) ismételt alkalmazása után 0,13 NE/ml illetve 0,19 NE/ml értékeket ér el.

Eloszlás

Az enoxaparin-nátrium anti-Xa aktivitás tényleges megoszlási térfogata körülbelül 4,3 liter, és megközelíti a vértérfogatot.

Biotranszformáció

Az enoxaparin-nátrium elsősorban a májban metabolizálódik deszulfatációval és/vagy depolimerizációval, kisebb molekulasúlyú részekre, és ezzel együtt a biológiai hatékonyság nagyban csökken.

Elimináció

Az enoxaparin-nátrium lassan kiürülő anyag, 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) 6 órás intravénás infúziót követően az átlagos anti-Xa plazmaclearance 0,74 l/h.
Az elimináció monofázisosnak tűnik, a felezési idő körülbelül az egyszeri szubkután dózis utáni 5 órától az ismételt adagolást követő 7 óráig terjed.
Az aktív fragmentumok veseclearance-e a beadott adag hozzávetőlegesen 10%-ának felel meg, az aktív és nem aktív fragmentumok vesén keresztüli teljes kiürülése pedig a dózis 40%-át teszi ki.

Különleges betegcsoportok

Idősek
Egy populációs szintű farmakokinetikai elemzés eredményei alapján az enoxaparin-nátrium kinetikai profilja időseknél normál vesefunkció esetén nem tér el a fiatalabbakétól Mivel azonban a vesefunkció

az életkor előrehaladtával beszűkül, idős betegeknél csökkenhet az enoxaparin-nátrium eliminációja (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás
Egy vizsgálatban, amelyben előrehaladott cirrózisban szenvedő betegeket kezeltek napi egyszeri 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal, a maximális anti-Xa aktivitás csökkenése a májkárosodás súlyosságának mértékével függött össze (Child–Pugh stádiumok szerint), amit elsősorban annak tulajdonítottak, hogy a májkárosodásban szenvedő betegeknél az ATIII-szint a csökkent ATIII szintézis következtében alacsonyabb.

Vesekárosodás
Az anti-Xa plazmaclearance és a kreatinin-clearance között lineáris kapcsolat figyelhető meg dinamikus egyensúlyi állapotban, ami arra utal, hogy vesekárosodás esetén a betegekben csökken az enoxaparin-nátrium clearance-e. Közepes (kreatinin-clearance 30–50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50–80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetében napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt szubkután adagolása mellett kis mértékben növekszik az anti-XA expozíció, amelyet az AUC értéke jellemez dinamikus egyensúlyi állapotban. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/perc) napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt szubkután adagolása mellett az AUC-érték szignifikánsan, átlagosan 65%-kal emelkedik dinamikus egyensúlyi állapotban (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hemodialízis
Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája hasonlónak tűnt a kontrollcsoportban tapasztalthoz egyszeri 25 NE, 50 NE, vagy 100 NE/ttkg (0,25, 0,50 vagy 1,0 mg/ttkg) intravénás dózis alkalmazását követően, ugyanakkor a kontrollcsoporthoz képest kétszer magasabb AUC-értéket mértek.

Testtömeg
Napi egyszeri 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) ismételt szubkután adását követően az anti-Xa aktivitás átlagos AUC értéke alig volt magasabb dinamikus egyensúlyi állapotban elhízott egészséges önkénteseknél (BMI 30-48 ttkg/m^2), mint a nem obez kontrollok körében, míg a maximális plazma anti-Xa aktivitás nem emelkedett. Az obez, szubkután adagolásban részesülő betegeknél a testtömeghez viszonyított clearance alacsonyabb volt.

Amikor az adagolást nem a testtömeghez igazították, egyszeri 4000 NE (40 mg) szubkután dózist követően az anti-Xa expozíció 52%-kal volt magasabb a kis testtömegű (<45 ttkg-os) nők és 27%-kal volt magasabb kis testtömegű (<57 ttkg-os) férfiak esetében, mint a normál testtömegű alanyoknál (lásd 4.4 pont).

Farmakokinetikai interakciók:

Nem észleltek farmakokinetikai interakciót az enoxaparin és az azzal párhozamosan alkalmazott trombolitikumok között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatásán kívül nem tapasztaltak nemkívánatos reakciókat patkányokon és kutyákon szubkután adott 15 mg/ttkg/nap adaggal 13 héten át, illetve patkányokon és majmokon szubkután és intravénás adott 10 mg/ttkg/nap adaggal 26 héten át.
Az enoxaparin nem bizonyult mutagénnek *in vitro* vizsgálatokban, beleértve az Ames-tesztet, egér limfóma-mutációs tesztet, humán limfocita-aberráció vizsgálatot, és in vitro patkány csontvelőkromoszóma-aberrációs tesztet.

Vemhes patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatokban a szubkután alkalmazott enoxaparin-nátrium 30 mg/ttkg/nap adagig nem mutatott semmilyen teratogén vagy fötotoxikus hatást. Az enoxaparin nem befolyásolta a fertilitást és a reproduktív képességet a hím és nőstény patkányokon, szubkután alkalmazott 20 mg/ttkg/nap adagokig.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Sc. injekció

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén)

Az enoxaparin-nátrium biztonságosan alkalmazható 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal (lásd 4.2 pont).

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Előretöltött fecskendő

3 év

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal hígított gyógyszer

8 óra

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1 ml oldat rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és sötétkék polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben.
A fecskendő még tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve.

Csomag:
- 2, 10 vagy 30 db előretöltött fecskendő dobozban
- 10 vagy 30 db előretöltött fecskendő és tűvédő eszköz dobozban

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

HASZNÁLATI UTASÍTÁS AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐKHÖZ

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót tűvédő nélküli előretöltött fecskendővel?

Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell eljárni,

azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció”) megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem, az, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Tudja biztosan, hogy mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció nem okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve, hogy nem fájdalmas-e. Ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa le azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

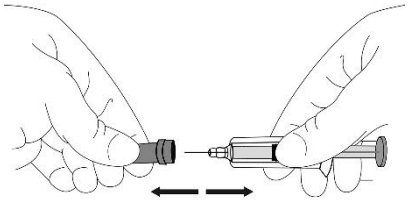
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

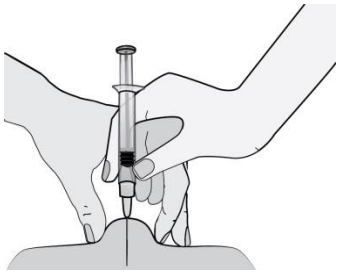


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tűt teljes hosszában a bőrredőbe.



8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt.

Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze tanácsolta. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót tűvédővel ellátott előretöltött fecskendővel?

Az Ön által használt előretöltött fecskendő rendelkezik egy tűvédő eszközzel, amely megvédi Önt a tűszúrásos sérülésektől. Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell eljárni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem az, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Tudja biztosan, hogy mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció nem okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve nem fájdalmas- Ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább

5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

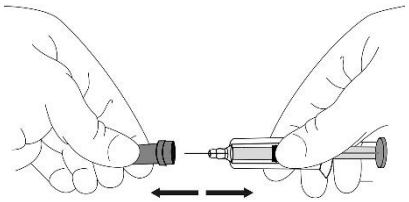
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

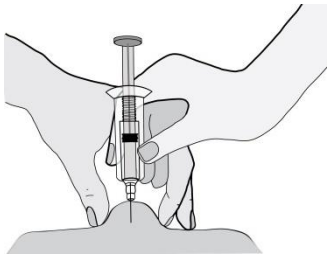


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

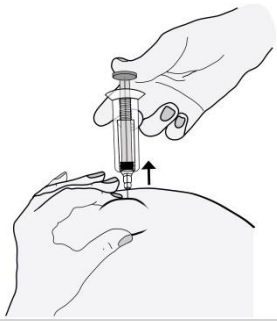
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



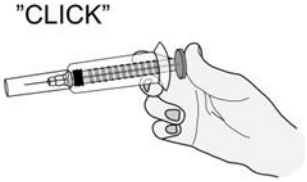
8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt. Tartsa benyomva a dugattyút!



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) Tolja be erősen a fecskendő dugattyúját. A műanyag henger alakú biztonsági eszköz automatikusan aktiválódik és teljesen eltakarja a tűt.



11) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)1077 XV Amszterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 15/09/2016
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 26/08/2021

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 30 000 NE (300 mg)/3 ml oldatos injekció többadagos tartályban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Mindegyik injekciós üveg 30 000 NE anti-Xa aktivitású enoxaparin-nátriumot tartalmaz (amely megfelel 300 mg-nak) 3,0 ml vizes oldatban.

10 000 NE (100 mg) enoxaparin-nátrium milliliterenként.
Az enoxaparin-nátrium biológiai eredetű anyag, sertés bélnyálkahártyából származó heparin-benzil-észter lúgos depolimerizációjával állítják elő.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Benzil-alkohol (45 mg / 3,0 ml)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció

Tiszta, színtelen-halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Inhixa felnőttek számára javallt:

- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén, különös tekintettel az ortopédiai és általános sebészetre, beleértve a daganatok műtéti eltávolítását is.
- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére akut betegségben (pl. akut szívelégtelenség, légzési elégtelenség, súlyos fertőzések vagy rheumás megbetegedések) szenvedő belgyógyászati betegeknél, valamint a mobilitás korlátozása esetén, ami a vénás tromboembóliás szövődmény (VTE) fokozott kockázatával jár.
- Mélyvénás trombózis (DVT) valamint tüdőembólia (PE) kezelésére, kivéve a valószínűleg trombolitikus kezelést vagy sebészeti beavatkozást igénylő tüdőembóliát.
- A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és a kiújulás megelőzése aktív daganatos betegeknél.
- Hemodialízis során a trombusképződés megelőzésére az extrakorporális keringésben.
    - Akut koronária szindrómában:
    - Instabil angina és ST-elevációval nem járó akut miokardiális infarktus kezelése (NSTEMI), orális acetilszalicilsavval kombinálva.
    - ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus (STEMI) kezelésére, beleértve a gyógyszeres kezelésre szoruló vagy későbbi perkután koronária intervenciót (PCI) igénylő betegeket is.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén
A tromboembóliás szövődmény kialakulásának kockázata egyénileg felbecsülhető validált, kockázatbesorolási modell alapján.

- A tromboembólia szempontjából közepes rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 2000 NE (20 mg) naponta egy alkalommal szubkután injekció formájában. A sebészeti beavatkozás előtt (2 órával a műtétet megelőzően) beadott 2000 NE (20 mg) enoxaparin-nátrium hatásosnak és biztonságosnak bizonyult közepes kockázatú műtéti beavatkozás esetén.
  A közepes kockázatú betegeknél az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama minimum 7-10 nap, függetlenült a klinikai állapot (pl. mobilitás) alakulásától. A profilaktikus kezelést mindaddig folytatni kell, amíg a beteg mobilitása jelentősen korlátozott.
- A tromboembólia szempontjából nagy rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután injekció formájában, amit lehetőleg a műtét előtt 12 órával kell elkezdeni. Amennyiben a műtét előtti 12 óránál korábban van szükség az enoxaparin-nátrium profilaktikus alkalmazására (pl. ortopéd sebészeti beavatkozásra váró magas rizikójú beteg esetében), az utolsó injekciót a műtét előtt legalább 12 órával kell beadni, és a kezelést a műtétet után 12 órával kell folytatni.
  - Nagyobb ortopéd sebészeti beavatkozáson áteső betegeknél kiterjesztett, legalább 5 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.
  - Hasi vagy kismedencei daganat műtéti eltávolításán áteső, vénás tromboembólia (VTE) szempontjából nagy rizikójú betegeknek meghosszabbított, legalább 4 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése belgyógyászati betegeknél
Az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal sc. injekció formájában.
Az enoxaparin-nátrium kezelést legalább 6-14 napig kell folytatni a klinikai állapot javulásától (pl. mobilitás) függetlenül. A 14 napnál tovább tartó kezelés előnyét nem igazolták.

Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése
Az enoxaparin-nátrium szubkután injekcióban adható naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) adagban, vagy naponta kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) adagban.
Az adagolást az orvosnak minden egyes beteg esetében egyénileg kell megállapítania, beleértve a tromboembólia és a vérzés kockázatának értékelését is. A naponta egyszer adandó 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) adagolási sémát szövődménymentes esetekben, a VTE kiújulásának szempontjából alacsony rizikójú betegnél kell alkalmazni. A naponta kétszer adandó 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) adagolási sémát kell alkalmazni minden más beteg esetében, például túlsúlyosaknál, a tünetekkel járó tüdőembóliában szenvedőknél, tumoros betegeknél, a visszatérő VTE-ben vagy proximális (*vena iliaca*) trombózisban szenvedő betegeknél.

Az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama átlagosan 10 nap. Orális antikoaguláns kezelést a megfelelő időpontban kell elkezdeni (lásd a "Váltás enoxaparin-kezelésről orális antikoagulánsra" alcímet a 4.2 pont végén).

A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és kiújulásának megelőzése során aktív daganatos betegeknél az orvosoknak gondosan értékelniük kell a tromboembólia és vérzés előfordulásának egyéni kockázatát.
Az ajánlott adag 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) naponta kétszer sc. injekció formájában 5-10 napig, majd ezt követően naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) sc. injekció formájában 6 hónapig. A folyamatos véralvadásgátló kezelés előnyeit 6 hónapos kezelés után újra kell értékelni.

Hemodialízis során trombusképződés megelőzésére

Az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg).
Vérzés szempontjából nagy rizikójú betegeknél az adagot 50 NE/ttkg (0,5 mg/ttkg)-ra kell csökkenteni kettős vaszkuláris bemenet esetén, vagy 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg)-ra egyszeres vaszkuláris bemenet esetén.

Hemodialízis során az enoxaparin-nátriumot a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a dialízis kezdetén. A fenti dózis általában 4 órás kezeléshez elegendő; amennyiben fibringyűrűk képződnének – például az átlagosnál hosszabb kezelés után, további 50–100 NE/ttkg (0,5–1 mg/ttkg) adagot lehet beadni.

Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegekről, akiknél az enoxaparin-nátriumot megelőzésre vagy kezelésre alkalmazták, vagy azt hemodialízis közben adták be.

Akut koronária szindróma: instabil angina és NSTEMI kezelése és akut STEMI kezelése

- Instabil angina és NSTEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) 12 óránként szubkután injekció formájában, egyidejű thrombocytaaggregáció-gátló kezeléssel. A kezelést a klinikai állapot stabilizálódásáig, de minimum 2 napig kell folytatni. A kezelés átlagos időtartama 2–8 nap.
  Amennyiben nem ellenjavallt, acetilszalicilsav alkalmazása javasolt valamennyi betegnél, *per os* adott 150–300 mg telítő adaggal (acetilszalicilsavval még nem kezelt betegeknél), majd a kezelési stratégiától függetlenül hosszú távon 75–325 mg/nap fenntartó adaggal.

- Akut STEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja egyszeri intravénás bolus 3000 NE (30 mg) adagban plusz szubkután egyetlen 100 NE/ttkg-os adag, amelyet további 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután adagok követnek 12 óránként (az első két szubkután adag egyenként nem haladhatja meg a 10 000 NE [100 mg-ot]). Ezzel párhuzamosan megfelelő thrombocytaaggregáció kezelést, pl. *per os* acetilszalicilsav adását kell elkezdeni (75-325 mg napi egyszeri adaggal), hacsak nem ellenjavallt. Az enoxaparin-kezelést 8 napig, vagy (ha az ennél korábban bekövetkezik) a kórházi elbocsátás időpontjáig kell fenntartani. Amikor trombolitikummal együtt alkalmazzák (fibrinspecifikus vagy nem fibrinspecifikus), az enoxaparint a fibrinolitikus terápia megkezdése előtti 15. perc és a megkezdése utáni 30. perc közötti intervallumban kell beadni.
  - A 75 éves és idősebb betegekre vonatkozó dózist lásd az „Idősek” bekezdésben.
  - Perkután koronária intervencióban (PCI) részesülő betegek esetén, amennyiben az utolsó enoxaparin-nátrium szubkután injekció beadása a ballon felfújását megelőző 8 órán belül történt, nem szükséges újabb adag alkalmazása. Amennyiben az utolsó szubkután injekciót a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be, egyszeri intravénás bólusban 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg) enoxaparin-nátrium alkalmazandó.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők
Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nem állnak rendelkezésre adatok.

Idősek
A STEMI kivételével egyetlen javallat esetében sem szükséges az adag módosítása az időseknél, kivéve a vesekárosodásban szenvedő betegeket (lásd később, a „Vesekárosodás” alcím alatt és a 4.4 pontban).
Akut STEMI esetén a 75 éves és idősebb betegek kezelése esetén tilos kezdeti intravénás bólus injekciót alkalmazni. A kezelést 12 óránként alkalmazott 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg) szubkután adaggal kell kezdeni (az első két szubkután adag egyenként nem haladhatja meg a 7500 NE-t (75 mg-ot). A további szubkután injekciók adagja 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg).
A vesekárosodásban szenvedő idős betegekre vonatkozó dózist lásd később a „Vesekárosodás” cím alatt és a 4.4 pontban.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.1 és 5.2 pontok), ezért ilyen betegek esetében óvatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás (lásd 4.4 és 5.2 pontok)
- *Súlyos vesekárosodás*
- Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Adagolási táblázat súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance [15-30] ml/perc) esetén:

Indikáció	Adagolás
Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése	2000 NE (20 mg) szubkután naponta egyszer
Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután naponta egyszer
A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. naponta egyszer
Instabil angina és NSTEMI kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután naponta egyszer
Akut STEMI kezelése (75 év alatti betegek)	1 × 3000 NE (30 mg) intravénás bólus, plusz 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután, majd 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután 24 óránként
Akut STEMI kezelése (75 év feletti betegek)	Nincs kezdeti intravénás bólus, 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután, majd 100 NE/ttkg (1 mg/kg) szubkután 24 óránként

A javasolt adagmódosítások nem vonatkoznak a hemodialízis során történő alkalmazásra.

Közepes és enyhe vesekárosodás
- Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazva nem szükséges az adag módosítása, azonban gondos klinikai ellenőrzés ajánlott.

Az Inhixa többadagos injekciós üveg benzil-alkoholt tartalmaz, és újszülöttek és koraszülött csecsemők esetében nem alkalmazható (lásd 4.3 pont).

Az alkalmazás módja

Az Inhixa intramuszkuláris alkalmazása nem javallt, és ilyen módon nem adható.

Műtéti beavatkozást követő vénás tromboembóliás szövődmény profilaxisa, DVT és PE kezelése, aktív daganatos betegeknél a DVT és PE hosszú távú kezelésére, instabil angina és NSTEMI kezelése esetén az enoxaparin-nátrium kizárólag szubkután injekció formájában adható.
- Akut STEMI indikációban a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, amelyet azonnal szubkután injekció követ.
- Hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére a dializáló kör artériás szárába adandó.

A többadagos injekciós üvegek használatához tuberkulin fecskendő vagy ezzel egyenértékű mérőfecskendő alkalmazása javasolt a megfelelő mennyiségű gyógyszeradag felszívásához.

- *A sc. injekció beadásának módja:*
- Az injekciót lehetőleg fekvő betegnek kell beadni. Az enoxaparin-nátriumot mély sc. injekcióként kell alkalmazni.

Előretöltött fecskendő használata esetén beadás előtt nem kell a levegőbuborékot eltávolítani a fecskendőből a gyógyszervesztés elkerülése érdekében. Ha a beadandó gyógyszermennyiséget a beteg testtömege alapján kell meghatározni, a kívánt mennyiség eléréséhez a beosztással ellátott, előretöltött fecskendőket kell használni. A fölösleges mennyiséget az injekció beadása előtt el kell távolítani. Bizonyos esetekben az adagot az előretöltött fecskendő beosztásával nem lehet pontosan beállítani, ilyenkor a beadandó térfogatot a hozzá közelebb eső beosztáshoz kell igazítani.

Az adagokat felváltva a hasfal bal, illetve a jobb anterolaterális vagy poszterolaterális régiójába adjuk.

Az injekciós tűt annak teljes hosszában kell beszúrni a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell. A beadás után az injekció helyét nem szabad dörzsölni.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén)

Akut STEMI esetén a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, melyet azonnal szubkután injekció követ.
Az intravénás injekcióhoz a többadagos injekciós üveg, és az előretöltött fecskendő egyaránt felhasználható.
Az enoxaparin-nátrium injekciót intravénásan kell alkalmazni. Nem szabad egyéb gyógyszerekkel keverni vagy együtt adni. Annak érdekében, hogy az enoxaparin-nátrium egyéb gyógyszerekkel a beadás során ne keveredjen, a biztosított vénát az enoxaparin-nátrium intravénás bólusának beadása előtt és után megfelelő mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal át kell mosni. Az enoxaparin-nátrium biztonságosan beadható 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal.

- *Kezdő 3000 NE (30 mg) bólus*

A kezdő 3000 NE (30 mg) bólus beadásához az enoxaparin-nátrium mennyiségének méréséhez beosztással ellátott előretöltött fecskendő alkalmazásakor a felesleges mennyiséget el kell távolítani oly módon, hogy a fecskendőben kizárólag a 3000 NE (30 mg) beadandó adag maradjon. Ezt követően a 3000 NE (30 mg) adag közvetlenül injektálható a vénába.

- *Kiegészítő bólus PCI esetén, amennyiben az utolsó szubkután alkalmazás több mint 8 órával a ballon felfújása előtt történt.*

Perkután koronária intervencióval (PCI) kezelt betegeknél további egyszeri 30 NE/ttkg-os (0,3 mg/ttkg) adagot kell alkalmazni, ha az utolsó szubkután alkalmazás a ballon felfújását megelőző 8 órán túl történt.

A beadandó kis mennyiségű adag pontos kiméréséhez a gyógyszert javasolt 300 NE/ml (3 mg/ml)-re hígítani.
A 300 NE/ml (3 mg/ml) oldat eléréséhez egy 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendőt, és egy 50 ml-es infúziós tasakot (azaz vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót, vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldatot) kell felhasználni a következők szerint:
Az infúziós tasakból egy fecskendő segítségével 30 ml folyadékot el kell távolítani, és ezt meg kell semmisíteni. A 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendő teljes hatóanyagmennyiségét be kell fecskendezni az be infúziós tasakban maradt 20 ml folyadékba. Óvatosan össze kell rázni a tasak tartalmát. A hígított oldatból egy fecskendő segítségével fel kell szívni a vénásan alkalmazni kívánt adagot. A hígított oldatból beadandó mennyiség kiszámításához a következő képletet kell alkalmazni: [hígított oldat mennyisége (ml) = beteg testtömege (ttkg) x 0,1], vagy az alábbi táblázat szerint kell eljárni. A hígított oldat elkészítése közvetlenül a felhasználás előtt javasolt.

Intravénás infúzióban beadandó mennyiség a 300 NE/ml (3 mg/ml) koncentrációra történt hígítást követően

Testtömeg	Szükséges adag 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg)		A végső 300 NE (3 mg)/ml koncentrációjú hígításból beadandó mennyiség
[ttkg]	NE	[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

Artériás szárba adagolt injekció

Az enoxaparin-nátrium injekciót a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a trombusképződés megelőzésére az extracorporalis rendszerben.

Váltás enoxaparin-nátriumról orális antikoagulánsra

Váltás az enoxaparin-nátrium és K-vitamin antagonisták (Vitamin K antagonist-VKA) között
Fokozott klinikai monitorozás és laboratóriumi vizsgálatok végzése [prothrombin idő meghatározása Nemzetközi Normalizált Ráta (International Normalised Ratio =INR) alapján] szükséges a VKA hatásának követése érdekében.
Mivel a VKA maximális hatását bizonyos idő eltelte után fejti ki, az enoxaparin-nátrium kezelést változatlan dózisban addig kell folytatni, amíg az INR érték az indikációnak megfelelő terápiás tartományban marad két egymást követő vizsgálatban során.
A VKA kezelésben részesülő betegeknél, a VKA szedését abba kell hagyni, és az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor az INR érték a terápiás tartomány alá esik.

Váltás enoxaparin-nátrium és közvetlenül szájon át alkalmazandó antikoaguláns (direct oral anticoagulant-DOAC) között
Az enoxaparin-nátriummal kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium leállítása után a DOAC adagolását 0–2 órával előbb kezdjük meg, mint esedékes lenne a következő enoxaparin-nátrium adag. Ez megfelel a DOAC alkalmazási előírásának.

DOAC-vel kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor a DOAC soron következő adagját venné be a beteg.

Epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció során történő alkalmazás

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a neurológiai státusz körültekintő ellenőrzése szükséges az esetleges neuraxiális haematomák kialakulásának kockázatát illetően. (lásd 4.4 pont).

- *Megelőzés esetén alkalmazott dózisok*
  A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium megelőzésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 12 órának kell eltelnie.
  Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 12 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.
  Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 24 óra kihagyása.
  Neuraxiális anesztéziával a 2 órás preoperatív enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagolás megkezdése nem kompatibilis.

- *Kezelésre alkalmazott dózisok*
  A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium kezelésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 24 órának kell eltelnie (lásd továbbá a 4.3 pontot).
  Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 24 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.
  Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 48 óra kihagyása.
  Azoknál a betegeknél, akik az enoxaparin-nátriumot naponta két részletben kapják (tehát 75 NE/ttkg [0,75 mg/ttkg] napi 2-szer vagy 100 NE/ttkg [1 mg/ttkg] napi 2-szer, a második enoxaparin-nátrium adagot ki kell hagyni annak érdekében, hogy a katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig elegendő idő teljen el.

Az anti-Xa-szintek ezekben az időpontokban még mindig mérhetők, és a neuraxiális hematóma elkerülése késleltetett behelyezés/eltávolítás esetén sem garantált.
Hasonlóképpen, legalább 4 órának kell eltelnie az enoxaparin-nátrium következő dózisának beadása előtt a spinális/epidurális lumbálpunkció vagy a katéter eltávolítását követően az előny-kockázat mérlegelése alapján, figyelembe véve mind a trombózis, mind a vérzés kialakulásának kockázatát az adott beavatkozással, és a betegnél fennálló kockázati tényezőkkel összefüggésében.

4.3 Ellenjavallatok

Az enoxaparin-nátrium ellenjavallt az alábbi kórképekben:

- Enoxaparin-nátriummal, heparinnal vagy származékaival – ideértve a többi kis molekulatömegű heparinokat (LMWH) – a benzil-alkohollal vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely egyéb segédanyagával szemben fennálló túlérzékenység;
- Immun-mediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán; vagy keringő antitestek jelenléte (lásd 4.4 pont);
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés és haemorrhagia nagyfokú kockázatával járó állapotok, ideértve a közelmúltban lezajlott haemorrhagiás stroke-ot, gasztrointesztinális fekélyt, vérzés nagyfokú kockázatával járó rosszindulatú daganatok jelenlétét, közelmúltban végzett agy-, gerinc vagy szemészeti műtétet, ismert vagy feltételezett nyelőcsővarixokat, arteriovenosus malformációkat, éraneurizmákat, illetve a nagyobb intraspinális vagy intracerebrális vaszkuláris deformitásokat;
- Spinális vagy epidurális anesztézia vagy helyi-regionális érzéstelenítés, amennyiben az enoxaparin-nátriumot az előző 24 óra folyamán alkalmazták (lásd 4.4 pont).

Benzil-alkohol tartalma miatt (lásd 6.1 pont) az enoxaparin-nátrium többadagos injekció készítmény nem adható újszülötteknek és koraszülött csecsemőknek (lásd 4.4 és 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

Az LMWH-k biológiai gyógyszerek. A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Általános megjegyzések

Az enoxaparin-nátrium nem váltható fel (egységre azonos mennyiségben) más kis molekulatömegű heparinokkal (LMWH). Ezek a termékek eltérnek a gyártási folyamatuk, molekulasúlyuk, specifikus anti-Xa- és anti-IIa-aktivitásuk, egységeik, adagolásuk, továbbá klinikai hatékonyságuk és biztonságosságuk szempontjából. Ez farmakokinetikai és ezzel összefüggő biológiai aktivitásbeli különbségeket eredményez (pl. antitrombin-hatás és trombocita-interakciók). Ezért alkalmazásukkor különös figyelem szükséges és minden egyes készítmény esetében elengedhetetlen a saját alkalmazási előírásuk utasításainak betartása.

HIT az anamnézisben (>100 nap)

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása ellenjavallt az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán szereplő immunmediált HIT vagy a vérben kimutatható antitestek jelenléte esetén (lásd 4.3 pont). Keringő antitestek még néhány év elteltével is jelen lehetnek a szervezetben.
Különös óvatossággal kell eljárni az enoxaparin-nátrium alkalmazásakor olyan betegek esetén, akiknél a kórtörténetben 100 napon túli HIT szerepel keringő antitestek jelenléte nélkül. Az enoxaparin-nátrium ilyen esetekben történő alkalmazásáról kizárólag az előny/kockázat gondos mérlegelése, és egyéb alternatív nem heparin terápiák (pl. danaparoid-nátrium vagy lepirudin) megfontolását követően lehet dönteni.

A trombocitaszám monitorozása

A 80 G/l alatti trombocitaszámú daganatos betegeknél a véralvadásgátló kezelés egyedi alapon mérlegelendő, és szoros monitorozás javasolt.

Az antitestmediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) kockázata szintén fennáll a kis molekulatömegű heparinoknál. Ha trombocitopénia lép fel, akkor az általában az enoxaparin-nátrium kezelés megkezdését követő 5. és 21. nap között jelentkezik.
A HIT kockázata nagyobb a posztoperatív betegek esetében, különösen szívműtétet követően, illetve daganatos betegeknél.
Ezért szükséges a trombocitaszám ellenőrzése az enoxaparin-kezelés elkezdése előtt, majd rendszeresen a kezelés időtartama alatt.
Amennyiben a klinikai tünetek HIT-re utalnak (artériás és/vagy vénás tromboembólia bármilyen új epizódja, az injekció beadásának helyén fellépő bármilyen fájdalmas bőrelváltozás, a kezelés során fellépő bármilyen allergiás vagy anafilaktoid reakció), a trombocitaszámot ellenőrizni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ilyen tünetek előfordulhatnak, és észlelésük esetén értesítsék háziorvosukat.
A gyakorlatban, amennyiben megerősítést nyer a trombocitaszám jelentős csökkenése (a kezdeti érték 30-50%-a), az enoxaparin-nátrium kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget egyéb alternatív, nem heparin típusú antikoaguláns kezelésre kell átállítani.

Vérzések

A többi véralvadásgátlóhoz hasonlóan, az enoxaparin-kezelés során is bárhol a szervezetben kialakulhat vérzés. Kialakulásakor fel kell deríteni a vérzés helyét és megfelelő kezelést kell alkalmazni.
Az enoxaparin-nátriumot – a többi antikoaguláns kezeléssel megegyezően–óvatosan kell alkalmazni a fokozott vérzési veszéllyel járó állapotokban, mint pl.

- a haemostasis zavara,
- peptikus fekély az anamnézisben,
- a közelmúltban zajlott ischaemiás stroke,
- súlyos artériás hipertónia,
- a közelmúltban keletkezett diabéteszes retinopátia,
- idegsebészeti beavatkozás vagy szemműtét a közelmúltban,
- a hemosztázisra ható gyógyszerek párhuzamos alkalmazása (ld. 4.5 pont),

Laboratóriumi vizsgálatok

A vénás tromboembólia megelőzésére alkalmazott enoxaparin dózis nem befolyásolja szignifikánsan a vérzési időt, az alvadási paramétereket, és nem hat a trombocitaaggregációra, illetve a fibrinogén-trombocita kötődésre sem.
Magasabb dózisok esetén előfordulhat az aktivált parciális tromboplasztinidő (aPTI) és az aktivált alvadási idő (aCT) növekedése. Az aPTI és az aCT növekedése nem mutat lineáris összefüggést az enoxaparin antitrombotikus hatásának fokozódásával és ezért nem alkalmas az enoxaparin hatásának követésére.

Spinális/epidurális anaesthesia vagy lumbálpunkció

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció nem hajtható végre az enoxaparin-nátrium terápiás adagjainak alkalmazását követő 24 órán belül (lásd még 4.3 pont).
Enoxaparin injekció és spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció együttes alkalmazása esetén neuraxiális hematóma eseteit jelentették, amelyek tartós vagy maradandó bénuláshoz vezethetnek. Ezen esetek ritkák az enoxaparin-nátrium napi egyszeri 4000 NE (40 mg) vagy ennél kisebb dózisának alkalmazásakor.
A hematóma kialakulásának nagyobb a kockázata operációt követően bennmaradó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló egyéb gyógyszerek (pl. nem-szteroid gyulladásgátlók) egyidejű alkalmazásakor, illetve traumás vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén, vagy az anamnézisben szereplő gerincműtét, illetve gerincdeformitás esetén.

Az epidurális vagy spinális altatás/érzéstelenítés, illetve lumbálpunkció és az enoxaparin-kezelés együttes alkalmazásából fakadó vérzési kockázat csökkentése érdekében az enoxaparin farmakokinetikai profilját minden esetben figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont). A katéter behelyezését vagy eltávolítását, illetve a lumbálpunkciót legjobb akkor elvégezni, amikor az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatása még gyenge. Azonban a pontos időzítés – amikor kialakul az adott betegnél a kellően alacsony antikoaguláns hatás – nem ismert. Külön figyelmet igényelnek azok a betegek, akiknél a kreatinin-clearance 15–30 ml/perc, mivel az enoxaparin eliminációs ideje ezeknél a betegeknél jóval hosszabb (lásd 4.2 pont).

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a beteg gyakori ellenőrzése szükséges az esetleges neurológiai károsodás bármilyen jelének vagy tüneteinek észlelése érdekében, amilyen például a középvonalbeli hátfájás, a szenzoros és motoros kiesések (zsibbadás és gyengeség az alsó végtagokban), bél- és/vagy hólyagműködési zavarok. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a fenti jelek vagy tünetek bármelyikének észlelését azonnal jelezzék. Spinális hematóma jeleinek vagy tüneteinek gyanúja esetén sürgősen meg kell állapítani a diagnózist és a gerincvelői dekompressziót is magában foglaló kezelésre van szükség, bár előfordulhat, hogy a kezelés nem előzi meg vagy fordítja vissza a neurológiai következményeket.

Bőrnekrózis / cutan vasculitis

Bőrnekrózist és cutan vasculitist jelentettek LMWH-k alkalmazásával kapcsolatban. Ezen tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni.

Perkután koronária revaszkularizáció

Instabil angina, NSTEMI és STEMI kezelése miatt végzett koronária intervenció után – a vérzés kockázatának minimalizálása érdekében – az enoxaparin adagok beadásánál pontosan be kell tartani az adagolási időközöket. A PCI-t követően fontos a megfelelő vérzéscsillapítás biztosítása a beadás helyén is. Amennyiben záró eszközt alkalmaznak a vezetőkanül azonnal eltávolítható. Amennyiben manuális kompressziós módszert alkalmaznak, a vezetőkanül 6 órával az utolsó intravénás/szubkután enoxaparin-nátrium adag beadását követően távolítható el. Amennyiben az enoxaparin-nátrium kezelés tovább folytatódik, a soron következő adagot a vezetőkanül eltávolítását követően 6-8 órával lehet beadni. Figyelni kell a vérzés vagy hematóma kialakulásának jeleit a beavatkozás helyén.

Akut infektív endocarditis

A heparin alkalmazása általában nem ajánlott akut infektív endocarditisben szenvedő betegek esetében a cerebrális vérzés kockázata miatt. Amennyiben az enoxaparin használata feltétlenül szükséges, arról kizárólag az egyéni előny–kockázat arány gondos mérlegelését követően lehet dönteni.

Mechanikus műbillentyű

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező betegeknél nem vizsgálták megfelelően az enoxaparin-nátriummal végzett tromboprofilaxist. A műbillentyű-trombózis izolált eseteiről beszámoltak mechanikus műbillentyűvel élő betegeknél, akik tromboprofilaxis céljából enoxaparin-nátriumot kaptak. Az adatok értékelését számos zavaró tényező (többek között az alapbetegség, illetve a klinikai adatok hiányosságai) korlátozza. Az esetek egy részében terhes anyáról volt szó, akiknél a trombózis az anya és a magzat halálát okozta.

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők
Az enoxaparin-nátrium mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők tromboprofilaxisát mér nem vizsgálták kellőképpen. Egy klinikai vizsgálatban, ahol a tromboembólia kockázatának csökkentésére mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél alkalmaztak enoxaparin-nátriumot 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) dózisban naponta kétszer, 8 nő közül 2-nél alakult ki vérrögösödés, ami a szívbillentyű elzáródásához, továbbá az anya és a magzat halálozáshoz vezetett. Forgalomba hozatal utáni időszakban szívbillentyű trombózis izolált eseteiről számoltak be enoxaparin-nátriumot kapó terhes nők esetében. Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél magasabb lehet a tromboembólia kialakulásának kockázata.

Idősek

Nem kell fokozott vérzésveszéllyel számolni profilaktikus dózisok alkalmazása esetén. Időseknél, különösen a ≥ 80 éveseknél, a terápiás dózistartományban adott heparin növeli a vérzéses komplikációk kockázatát. A 75 évnél idősebb, STEMI-vel kezelt betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt és megfontolandó a dózis csökkentése (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vesekárosodás
Vesekárosodásban szenvedő betegeknél növekszik az enoxaparin-nátrium expozíciója, ami fokozza a vérzés kockázatát. Ezeknél a betegeknél fokozott klinikai ellenőrzés ajánlott, és az anti-Xa aktivitás biológiai monitorozása megfontolandó (lásd 4.2 és 5.2 pont).
Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.
Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-30 ml/perc), az enoxaparin-nátrium jelentősen megnövekvő expozíciója miatt, terápiás és profilaktikus dózisban egyaránt az adag módosítása javasolt (lásd 4.2 pont).
Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása.

Májkárosodás

Az enoxaparin-nátriumot óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt. Az anti-Xa szintek monitorozásán alapuló dózismódosítás májcirrózisban szenvedő betegek esetében megtévesztő, ezért nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Kis testtömeg

Kis testtömegű nőknél (<45 ttkg), illetve férfiaknál (<57 ttkg) a profilaktikus (nem a testtömeg alapján kiszámolt) dózisok alkalmazásakor fokozott az enoxaparin-nátrium expozíció, ezért fokozott a vérzés kockázata. Ezért az ilyen betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt. (lásd 5.2 pont).

Túlsúlyos betegek

Túlsúlyos betegek esetében nagyobb a tromboembólia kialakulásának kockázata. A profilaktikus dózisok hatásosságát és biztonságosságát túlsúlyos betegek esetében (BMI > 30 ttkg/m^2) még nem határozták meg teljes mértékben, így a dózismódosításra vonatkozóan nincs megállapodás. Ezeket a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a tromboembólia jeleinek és tüneteinek kialakulása tekintetében.

Hyperkalaemia

A heparinok elnyomhatják az aldoszteron mellékvesebeli termelődését, ami hyperkalaemia kialakulásához vezet (lásd 4.8 pont), különösen diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, már fennálló metabolikus acidózis, esetén, illetve olyan gyógyszer szedésekor, amelyek ismerten növelik a káliumszintet (lásd 4.5 pont). A vér káliumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, különösen a kockázatnak kitett betegek esetében.

Benzil-alkohol

A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.
A benzil-alkohol intravénás alkalmazása újszülötteknél súlyos nemkívánatos eseményeket és halált okozott (gasping szindróma) (lásd 4.3 pont). A benzil-alkohol toxicitást okozó minimális mennyisége nem ismert. A benzil-alkohol csecsemőknél és legfeljebb 3 éves gyermekeknél is toxikus reakciókat okozhat, a felhalmozódás fokozott kockázata következtében.
Máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél és terhes nőknél a benzil-alkoholt tartalmazó gyógyszerek nagy mennyiségben történő alkalmazása fokozott óvatosságot igényel, a benzil-alkohol felhalmozódás és a toxicitás (metabolikus acidózis) kockázatának növekedése következtében.

Nátrium

A készítmény a javasolt adagolási tartományon belül kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Akut generalizált exanthemás pustulosis

Az akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP) ismeretlen gyakorisággal jelentették az enoxaparin-kezeléssel összefüggésben. A betegeket a gyógyszer felírásakor tájékoztatni kell a jelekről és tünetekről, és szorosan monitorozni kell a bőrreakciókat. Ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelentkezése esetén, az enoxaparint azonnal le kell állítani, és alternatív kezelést kell mérlegelni (adott esetben).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Együttes alkalmazása nem javasolt

Hemosztázist befolyásoló gyógyszerek (lásd 4.4 pont)

Egyes szerek alkalmazását, amelyek hatással vannak a hemosztázisra – hacsak alkalmazásuk nem nélkülözhetetlen – az enoxaparin-nátrium-kezelés előtt abba kell hagyni. Ha a kombináció indokolt, az enoxaparin-nátriumot gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett kell alkalmazni. Ilyen gyógyszerek lehetnek:

- Szisztémásan alkalmazott szalicilátok, gyulladáscsökkentő adagban alkalmazott acetilszalicilsav, továbbá NSAID-k, beleértve a ketorolakot is,
- Egyéb trombolitikumok (pl. altepláz, retepláz, sztreptokináz, tenektepláz, urokináz) és antikoagulánsok (lásd 4.2 pont).

Együttes alkalmazása óvatosságot igényel

Az alábbi gyógyszerek óvatossággal adhatók együtt az enoxaparin-nátriummal:

- *Hemosztázisra ható egyéb gyógyszerek, például:*
  - Trombocitaaggregáció-gátló szerek, ideértve az acetilszalicilsavat trombocitaaggregáció-gátló adagban (kardioprotekció), klopidogrel, tiklopidin, és akut koronária szindróma javallatban alkalmazott glükoprotein IIb/IIIa antagonisták (a vérzés kockázata miatt),
  - Dextran 40,
  - szisztémásan alkalmazott glükokortikoidok.

- *Káliumszintet növelő gyógyszerek*

A káliumszintet növelő gyógyszerek óvatosan alkalmazhatók enoxaparin-nátriummal párhuzamosan gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Humán alkalmazás esetében nem bizonyított, hogy az enoxaparin átjut a placentán a terhesség második és a harmadik trimeszterében. Az első trimeszterre vonatkozóan nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok nem mutattak semmiféle fötotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot (lásd 5.3 pont). Állatkísérletek adatai szerint az enoxaparin csekély mértékben jut át a placentán.
Az enoxaparin-nátrium terhességben kizárólag akkor alkalmazható, ha azt az orvos elengedhetetlenül szükségesnek ítéli.

Az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő terhes nők gondos monitorozása szükséges a vérzés kialakulása vagy a fokozott antikoaguláció szempontjából, és figyelmeztetni kell a vérzések kialakulásának kockázatára. Általánosságban, a rendelkezésre álló adatok nem utalnak a vérzések, trombocitopénia vagy oszteoporózis kialakulásának fokozott kockázatára a mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők esetében a nem terhes nők csoportjához képest (lásd 4.4 pont).

Tervezett epidurális anesztézia esetén a beavatkozást megelőzően az enoxaparin-nátrium kezelés abbahagyása javasolt (lásd 4.4 pont).

A benzil-alkohol átjuthat a placentán, és olyan készítmény alkalmazása javasolt, amely nem tartalmaz benzil-alkoholt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az enoxaparin változatlan formában kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Laktáló patkányokban az enoxaparin és metabolitjainak koncentrációja az anyatejben igen alacsony.
Az enoxaparin-nátrium *per os* felszívódása valószínűtlen. Az Inhixa szoptatás alatt alkalmazható.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az állatkísérletek nem mutattak semmilyen termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az enoxaparin-nátrium nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az enoxaparin-nátrium hatásait klinikai vizsgálataiba több mint 15 000 beteget vontak be, köztük 1776 beteget DVT profilaxisa céljából kezeltek ortopédiai vagy hasi műtétet követően tromboembóliás szövődmény kockázata miatt; 1169 beteget DVT profilaxisa céljából akut belgyógyászati betegség kapcsán nagymértékben korlátozott mobilitás miatt; 559 beteget tüdőembóliával kísért vagy nem kísért mélyvénás trombózis kezelése céljából; 1578 beteget instabil angina vagy Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése céljából; 10 176 beteget akut STEMI kezelése céljából.

Az enoxaparin-nátrium adagolási módja az indikációktól függően eltérő volt ezekben a klinikai vizsgálatokban. Az enoxaparin-nátrium dózisa a DVT megelőzésére műtétet követően vagy akut betegségben szenvedő, nagymértékben immobilizált páciensek esetében 4,000 NE (40 mg) volt naponta egyszer, szubkután injekció formájában alkalmazva. Pulmonális embóliával (PE) vagy anélkül jelentkező DVT esetén a páciensek 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) dózisú, vagy napi egyszeri alkalommal 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) dózisú enoxaparin-nátrium-kezelésben részesültek szubkután injekció formájában. A klinikai vizsgálatokban instabil angina és Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése esetén az alkalmazott dózis 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) volt szubkután injekció formájában, továbbá akut STEMI- esetében az enoxaparin-nátrium adagja 3000 NE (30 mg) intravénás bólust követően 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) volt szubkután alkalmazva, 12 óránként.

A klinikai vizsgálatok során a vérzések, a trombocitopenia, és a trombocitózis volt a leggyakrabban jelentett reakció (lásd 4.4 pont és alább „A kiválasztott mellékhatások leírása” részt).

Az enoxaparin biztonságossági profilja aktív daganatos betegeknél a DVT és PE hosszú távú kezelésére, hasonló a DVT és PE kezelése indikációban megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Az enoxaparin-kezeléssel összefüggésben akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP) jelentkezéséről számoltak be (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Azokat a mellékhatásokat, amelyekről a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal utáni időszakban számoltak be, a *jel jelzi.
Ezek a következő gyakoriságok szerint fordultak elő: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100–<1/10); nem gyakori (≥ 1/1000–<1/100); ritka (≥1/10 000–<1/1000); nagyon ritka (<1/10 000), vagy nem ismert (a gyakoriság arendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek

- Gyakori: Vérzés, vérzés okozta anémia*, trombocitopénia, trombocitózis.
- Ritka: Eozinofilia*
- Ritka: Trombózissal járó immunoallergiás trombocitopénia esetei; néhány esetben a trombózis szövődményeként szervi infarktus vagy végtagi ischaemia jelentkezett (lásd 4.4 pont).

Immunrendszeri betegségek

- Gyakori: Allergiás reakció
- Ritka: Anafilaxiás/anafilaktoid reakciók, beleértve a sokkot is*

- *Idegrendszeri betegségek és tünetek*
  - Gyakori: Fejfájás*

Érbetegségek és tünetek
- Ritka: Spinális hematóma* (vagy neuraxiális hematóma). Ezek az események változó mértékű neurológiai károsodást eredményeztek, beleértve a tartós vagy maradandó bénulást (lásd 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek
- Nagyon gyakori: Májenzimszint-emelkedés (főleg transzaminázok , a normál értékek felső határának >3-szorosa)
- Nem gyakori: Hepatocelluláris májkárosodás*,
- Ritka: Kolesztatikus májkárosodás*

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei
- Gyakori: Urtikária, pruritusz, eritéma
- Nem gyakori: Bullózus dermatitisz
- Ritka: Alopécia*
- Ritka: Cutan vasculitis*, általában az injekció helyén elő forduló bőrnekrózis* (ezeket a bőrjelenségeket általában purpura vagy infiltrálódó és fájdalmas eritemotózus plakkok megjelenése előzi meg).
  - Csomók az injekció beadásának helyén * (gyulladásos csomók, melyek nem enoxaparin-tartalmú cisztikus képződmények). Ezek néhány nap alatt felszívódnak és nem teszik szükségessé a kezelés felfüggesztését.
- Nem ismert: Akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP)

A csont- és izomrendszer valamint a kötőszövet betegségei és tünetei
- Ritka: Oszteoporózis* hosszú távú (3 hónapnál tovább tartó) kezelést követően

Általános tünetek, és az alkalmazás helyén fellépő reakciók
- Gyakori: Az injekció beadásának helyén jelentkező hematóma, fájdalom és egyéb reakciók (például ödéma, vérzés, hiperszenzitivitás, gyulladás, csomó, fájdalom vagy reakció)
- Nem gyakori: Lokális irritáció, bőrnekrózis az injekció beadásának helyén

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei
- Ritka: Hyperkalaemia*(lásd 4.4 és 4.5 pontok)

A kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzések
Ezek közé tartoztak a súlyos vérzések, amelyeket a betegek mintegy 4,2%-ánál jelentettek (sebészeti beavatkozáson átesett betegek). Ezek közül némelyik halálos kimenetelű volt. A sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél a vérzéses szövődményeket akkor sorolták a súlyos kategóriába, (1) ha a vérzés jelentős klinikai következménnyel járt, vagy ha (2) $\geq$ 2 g/dl hemoglobinszint-csökkenés következett be, illetve 2 vagy több egység vérkészítmény transzfúziója vált szükségessé. A retroperitoneális és intrakraniális vérzéseket mindig a súlyos kategóriába sorolták.
A többi antikoaguláns szerhez hasonlóan, bizonyos kockázati tényezők egyidejű fennállása esetén vérzés jelentkezhet. Ezek közé sorolhatók: vérzésre hajlamosító organikus léziók, invazív beavatkozások vagy egyéb hemosztázisra ható gyógyszerek egyidejű alkalmazása (lásd 4.4 és 4.5 pont).

MedDRA szervrend-szerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek	*Nagyon gyakori:* Vérzés [α]	*Gyakori:* Vérzés [α]	*Nagyon gyakori:* Vérzés [α]	*Gyakori* [b]*:* **Vérzés**	*Gyakori:* Vérzés [α]	*Gyakori:* Vérzés [α]
	Ritka: Retro-peritoneális vérzés		*Nem gyakori:* Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés		*Ritka:* Retro-peritoneális vérzés	*Nem gyakori:* Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés

[α] például hematóma, nem a beadás helyén jelentkező véraláfutás, sebhematóma, hematúria, orrvérzés és emésztőrendszeri vérzés.
[b]: a gyakoriság egy 3526 beteget magában foglaló regiszterrel végzett retrospektív vizsgálaton alapul (lásd 5.1 pont)

Trombocitopénia és trombocitózis (Lásd 4.4 pont: A trombocitaszám monitorozása)

MedDRA szerv-rendszerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek	*Nagyon gyakori:* Trombocitózis [ß] *Gyakori:* Trombocitopénia	*Nem gyakori:* Trombocito-pénia	*Nagyon gyakori:* Trombocitózis [ß] *Gyakori:* Trombocitopénia	*Nem ismert:* Trombocitopénia	*Nem gyakori:* Trombocito-pénia	*Gyakori:* Trombocitózis[ß] Trombocito-pénia *Nagyon ritka:* Immun-allergiás trombocitopénia

[ß] emelkedett vérlemezkeszám: > 400 g/l

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták (lásd 4.2 pont).

A benzil-alkohol intravénás alkalmazása újszülötteknél súlyos nemkívánatos eseményeket és halált okozott (gasping szindróma) (lásd 4.3 pont).
A benzil-alkohol csecsemőknél és legfeljebb 3 éves gyermekeknél is toxikus reakciókat okozhat, a felhalmozódás fokozott kockázata következtében (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Jelek és tünetek

Az enoxaparin-nátrium esetleges túladagolása intravénás, extrakorporális vagy szubkután alkalmazást követően vérzéses szövődményekhez vezethet. *Per os* alkalmazva még nagy adag esetén sem valószínű, hogy az enoxaparin-nátrium felszívódik.

Kezelés

Az antikoaguláns hatás nagymértékben közömbösíthető intravénásan alkalmazott, lassú protamin injekcióval. A protamin adagja a beadott enoxaparin-nátrium mennyiségétől függ, 1 mg protamin 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatását közömbösíti, amennyiben az enoxaparin alkalmazása 8 órán belül történt. Amennyiben több mint 8 óra telt el az enoxaparin alkalmazása óta, vagy ha úgy határoznak, hogy egy második adag protamin adása szükséges, akkor infúzió formájában 0,5 mg protamin adható minden 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium közömbösítésére. 12 órával az enoxaparin-nátrium injekciót követően nem szükséges a protamint alkalmazni. Azonban még nagy dózisú protaminnal sem közömbösíthető teljesen az enoxaparin anti-Xa aktivitása (legfeljebb 60%-ban) (lásd a protamin sók alkalmazására vonatkozó utasításokat).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antitrombotikus gyógyszerek, heparin csoport. ATC kód: B01A B05

Az Inhixa hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (http://www.ema.europa.eu) érhető el.

Farmakodinámiás hatások

Az enoxaparin alacsony, hozzávetőlegesen 4500 dalton molekulatömegű heparin, amelyben szétválik a standard heparin antitrombotikus és antikoaguláns hatása. A hatóanyag a nátriumsó.

In vitro tisztított rendszerben az enoxaparin-nátriumnak erős anti-Xa aktivitása (körülbelül 100 NE/mg) és gyenge anti-IIa- vagy antitrombin-aktivitása (körülbelül 28 NE/mg) van; ezek aránya 3,6. Ezek az antikoaguláns hatások antitrombin- III (ATIII) által mediáltak és emberben antitrombotikus aktivitást eredményeznek.

Az anti-Xa/IIa aktivitáson túl az enoxaparin-nátrium további antitrombotikus és gyulladásgátló tulajdonságait azonosították egészséges vizsgálati alanyokban és betegekben, valamint nem klinikai modellekben. Ezek közé a tulajdonságok közé sorolható egyéb véralvadási faktorok, mint pl. a VIIa faktor ATIII függő gátlása, az endogén Szöveti Faktor Útvonal Inhibitor (Tissue Factor Pathway Inhibitor; TFPI) felszabadulásának serkentése, valamint a von Willebrand faktor (vWF) vaszkuláris endotélből a vérkeringésbe történő felszabadulásának csökkentése. Ezek a faktorok ismerten hozzájárulnak az enoxaparin-nátrium teljes antitrombotikus hatásához.
Megelőző terápiaként alkalmazva az enoxaparin-nátrium nem módosítja szignifikáns mértékben az aPTI-t. Kuratív terápiaként alkalmazva a maximális hatás elérésekor aPTI a kontroll idő 1,5-2,2-szeresére növekedhet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Vénás tromboembóliás esemény (VTE) megelőzése műtét kapcsán

A VTE kiterjesztett profilaxisa ortopédiai műtétet követően
VTE kiterjesztett profilaxisában végzett kettős vak vizsgálatban, amelyben 179, VTE-vel előzőleg nem kezelt, csípőprotézis-műtéten átesett beteg vett részt, és a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) szubkután enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) szubkután enoxaparin-nátriumot (n=90), vagy placebót (n=89) kaptak. A mélyvénás trombózis (DVT) incidenciája a kiterjesztett profilaxis során szignifikánsan alacsonyabb volt az enoxaparin-nátrium esetében a placebóhoz képest. Nem számoltak be tüdőembólia előfordulásáról, és nem jelentkezett jelentős vérzés.
A hatásosságra vonatkozó adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, szubkután n (%)	Placebo naponta egyszer, szubkután n (%)
Kiterjesztett profilaxisban részesült összes beteg	90 (100)	89 (100)
Összes VTE (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
• Összes DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximális DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*p-érték vs placebo=0,008
#p-érték vs placebo=0,537

Egy másik kettős vak vizsgálatban, amelyet 262, VTE-vel nem érintett, csípőprotézis műtéten átesett beteg részvételével végeztek, és ahol a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) szubkután enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszeri 4000 NE (40 mg) szubkután enoxaparin-nátriumot (n=131), vagy placebót (n=131) kaptak. A VTE incidenciája az első vizsgálathoz hasonlóan szignifikánsan alacsonyabb volt a kiterjesztett profilaxis során az enoxaparin-nátrium csoportban, mint a placebocsoportban mind az összesített VTE (enoxaparin-nátrium: 21 [16%], illetve placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), mind a proximális DVT (enoxaparin-nátrium: 8 [6,1%], illetve placebo: 28 [21,4%]; p=<0,001) tekintetében. A jelentős vérzések tekintetében nem mutatkozott eltérés az enoxaparin-nátriumot és a placebót kapó csoport között.

- *A mélyvénás trombózis (DVT) kiterjesztett profilaxisa onkológiai műtét kapcsán*

Egy kettős vak, multicentrikus vizsgálatban az enoxaparin-nátrium négy hétig, illetve egy hétig alkalmazott profilaktikus adagjának hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze 332 olyan betegnél, akiknél hasi vagy medenceűri daganat eltávolítására elektív műtétet hajtottak végre. A betegek 6–10 napig naponta kaptak enoxaparin-nátriumot (4000 NE (40 mg)szubkután), majd véletlen besorolás alapján újabb 21 napig kaptak enoxaparin-nátriumot, vagy placebót. Kétoldali venográfiát végeztek a 25. és a 31. nap között, illetve korábban, ha a vénás tromboembólia tüneteit észlelték. A betegeket három hónapig követték. A hasi vagy medencei daganat műtétjét követően az négyhetes enoxaparin-nátrium profilaxis szignifikánsan csökkentette a venográfiával kimutatott trombózis incidenciáját az egyhetes enoxaparin-nátrium profilaxishoz képest. A kettős vak fázis végén a vénás tromboembólia előfordulási aránya 12,0% (n=20) volt a placebocsoportban, illetve 4,8% (n=8) az enoxaparin-nátriumot csoportban; p=0,02. Ez a különbség három hónap elteltével is fennállt (13,8% szemben az 5,5%-kal [n=23 versus 9], p=0,01). A vérzés vagy egyéb szövődmények tekintetében nem jelentkeztek különbségek sem a kettős vak, sem a követéses fázisban.

Vénás tromboembólia megelőzése akut belgyógyászati betegség miatt várhatóan csökkent mobilitású betegeknél

Egy kettős vak, multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban naponta egyszer, szubkután alkalmazott enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) és 4000 NE (40 mg) adagját hasonlították össze a placebóval DVT megelőzésében akut betegség miatt korlátozott mobilitású belgyógyászati betegeknél (definíció: a megtett távolság <10 méter ≤3 nap alatt). A vizsgálatban szívelégtelenségben (NYHA III. vagy IV. stádium); akut légzési elégtelenségben, szövődményekkel járó krónikus légzési elégtelenségben, valamint akut fertőzésben vagy akut reumás betegségben szenvedő betegeket vonták be, ha a VTE-nek legalább egy kockázati tényezője is fennállt (≥75 éves életkor, daganat, korábbi VTE, obezitás, visszértágulat, hormonkezelés, valamint krónikus szív- vagy légzési elégtelenség). Összesen 1102 beteget vontak be a vizsgálatba, és 1073 beteg részesült 6–14 napig tartó kezelésben (az átlagos időtartam 7 nap volt). Az enoxaparin-nátrium naponta egyszer 4000 NE (40 mg) szubkután adagja szignifikánsan csökkentette a VTE incidenciáját a placebóhoz képest.
A hatásossági adatok az alábbi táblázatban kerülnek feltüntetésre:

	Enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) naponta egyszer, szubkután n (%)	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, szubkután n (%)	Placebo n (%)
Az összes, akut betegséggel kezelt belgyógyászati beteg	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Összes VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Összes DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximális DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = vénás tromboembóliás események, beleértve a DVT-t, PE-t, valamint a tromboembóliás eredetűnek ítélt halálozást is
* p-érték vs placebo =0,0002

A beválasztást követően körülbelül 3 hónappal a VTE incidenciája szignifikánsan alacsonyabb maradt a 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban.
Az összes vérzés előfordulása 8,6%, a jelentős vérzéseké 1,1% volt a placebocsoportban, 11,7% és 0,3% az enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagjával, valamint 12,6% és 1,7% az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) adagjával.

PE-vel kísért vagy a nélküli DVT kezelése
Egy multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban 900, tüdőembóliával (PE) kísért vagy a nélküli, akut alsó végtagi mélyvénás trombózissal érintett beteget randomizáltak kórházi kezelésre a következők szerint: (i) naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) szubkután enoxaparin-nátrium, (ii) 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután enoxaparin-nátrium vagy (iii) intravénás bolus heparin (5000 NE), amelyet folyamatos infúzió követett (a cél az 55–85 másodperces aPTI elérése volt). Összesen 900 beteget randomizáltak, és valamennyi beteg kapott kezelést. Minden beteg warfarin-nátriumot is kapott (a dózist a protrombin idő alapján módosították, hogy az INR értéke 2,0–3,0 közötti legyen), amelyet az enoxaparin-nátrium vagy a hagyományos heparinterápia megkezdése után 72 órán belül kezdtek meg és 90 napig folytattak. Enoxaparin-nátriumot vagy hagyományos heparinterápiát alkalmaztak legalább 5 napig, illetve mindaddig, amíg a megcélzott warfarin-nátrium INR értéket el nem érték. Mindkét enoxaparin-nátrium kezelési protokoll egyenértékű volt a hagyományos heparinterápiával a kiújuló vénás tromboembolizáció (DVT és/vagy PE) kockázatának csökkentése tekintetében.
A hatásossági adatok az alábbi táblázatban kerülnek feltüntetésre:

	Enoxaparin-nátrium 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) naponta egyszer, szubkután n (%)	Enoxaparin-nátrium 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) naponta kétszer, szubkután n (%)	Heparin aPTI-hez igazított intravénás terápia n (%)
Az összes PE-vel kísért vagy a nélküli DVT-vel kezelt beteg	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Összes VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Csak DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximális DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = vénás tromboembóliás esemény (mély vénás trombózis és/vagy tüdőembólia)
Az összes VTE kezelési különbsége: CI (95%):

- napi egyszeri enoxaparin-nátrium vs heparin (-3,0–3,5)
- 12 óránként alkalmazott enoxaparin-nátrium vs heparin (-4,2–1,7).

Jelentős vérzés 1,7%-ban jelentkezett a napi egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) enoxaparin-nátriumot, 1,3%-ban a napi kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) enoxaparin-nátriumot, valamint 2,1%-ban a heparint alkalmazó csoportban.

A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és a kiújulás megelőzése aktív daganatos betegeknél

A korlátozott számú beteggel végzett klinikai vizsgálatokban a 3–6 hónapig, naponta egyszer vagy kétszer adott enoxaparinnal kezelt betegek esetében, a jelentések alapján a kiújuló VTE aránya hasonlónak mutatkozott a warfarinéhoz.

A való életben észlelt hatékonyságot a VTE-ben és egyéb trombotikus állapotokban szenvedő betegeket magában foglaló nemzetközi RIETE regiszterből származó 4451, tüneteket mutató VTE-ben és aktív daganatos megbetegedésben szenvedő betegből álló kohorszban értékelték. 3526 beteg kapott sc. enoxaparint 6 hónapon át, 925 beteg pedig tinzaparin vagy dalteparin sc. készítményt. A 3526 enoxaparin-kezelésben részesülő beteg közül 891 beteg kezdeti kezelésként és 6 hónapos hosszú távú kezelésként naponta 1,5 mg/ttkg enoxaparint kapott (kizárólag naponta egyszeri kezelés), 1854 betegnél alkalmaztak kezdeti kezelésként és legfeljebb 6 hónapig hosszú távú kezelésként naponta kétszer 1,0 mg/ttkg enoxaparint (kizárólag naponta kétszeri kezelés), és 687 beteg kapott kezdeti kezelésként naponta kétszer 1,0 mg/ttkg enoxaparint, majd legfeljebb 6 hónapig hosszú távú kezelésként naponta egyszer 1,5 mg/ttkg enoxaparint (naponta kétszeri - naponta egyszeri kezelés kombinálva). A kezelés átlagos időtartama a kezelés megváltoztatásáig 17 nap, a medián időtartama pedig 8 nap volt. A két kezelési csoport között nem volt szignifikáns különbség a VTE kiújulási aránya tekintetében (lásd a táblázatot); az enoxaparin megfelelt az előre meghatározott 1,5-ös non-inferioritási kritériumnak (a releváns kovariánsokkal korrigált HR 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). A két kezelési csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a súlyos (halálos vagy nem halálos) vérzés és a teljes halálozás relatív kockázata tekintetében (lásd a táblázatot).

Táblázat. Hatásossági és biztonságossági eredmények a RIETECAT vizsgálatban

Eredmény	**Enoxaparin n=3526**	**Más LMWH n=925**	**Korrigált relatív hazárd enoxaparin/más LMWH [95%-os konfidenciaintervallum]**
VTE kiújulása	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Súlyos vérzés	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Nem súlyos vérzés	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]

Teljes halál	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Az alábbiakban áttekintést adunk a 6 hónapos kezelést befejezők eredményeiről a RIETECAT vizsgálatban alkalmazott kezelési rezsimek szerinti bontásban:

Táblázat. 6 hónapos eredmények a 6 hónapos kezelést befejező betegeknél, a különböző rezsimek szerinti bontásban

Eredmény N (%) (95% CI)	**Enoxaparin mindegyik rezsim**						**Az Európai Unióban engedélyezett LMWH-k**
	Enoxaparin mindegyik rezsim	**Enoxaparin naponta egyszer**	**Enoxaparin naponta kétszer**	**Enoxaparin naponta kétszeri adagolás-ról váltás naponta egyszeri adagolásra**	**Enoxaparin naponta egyszeri adagolás-ról váltás naponta kétszeri adagolásra**	**Enoxaparin egynél több váltás**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE kiújulása	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%)
Súlyos vérzés (halálos vagy nem halálos)	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%)
Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzések	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%)
Teljes halálozás	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%)
Halálos PE vagy halálos vérzés miatti halálozás	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%)
Minden adat 95%-os CI értékkel							

Instabil angina és nem ST-elevációval járó miokardiális infarktus kezelése

Egy nagy volumenű, multicentrikus vizsgálatba 3171 beteget választottak be, instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus akut fázisában. A betegeket úgy randomizálták, hogy napi egyszer 100–325 mg acetilszalicilsav alkalmazása mellett 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután enoxaparin-nátriumot, vagy nem frakcionált intravénás heparint kaptak az aPTI-hez igazítva. A betegeket minimum 2 napig, maximum 8 napig kellett kórházi kezelésben részesíteni, amíg vagy az állapotuk klinikailag stabilizálódott, vagy revaszkularizációs beavatkozás történt, vagy elbocsátották őket. A betegeket 30 napig követték. A heparinhoz képest az enoxaparin-nátrium szignifikánsan csökkentette az angina pectoris, a miokardiális infarktus és a halál kombinált incidenciáját, amely a 14. napra 19,8%-ról 16,6%-ra csökkent (a relatív kockázat csökkenése 16,2%). A kombinált incidencia csökkenése 30 nap után is fennmaradt (23,3%-ról 19,8%-ra; a relatív kockázat 15%-os csökkenése).

Nem volt szignifikáns különbség a jelentős vérzések tekintetében, noha gyakrabban alakult ki vérzés a szubkután injekció beadási helyén.

ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus kezelése (STEMI)

Egy nagy volumenű multicentrikus vizsgálatban 20 479, fibrinolitikus terápiára alkalmas STEMI beteget randomizáltak vagy enoxaparin-nátrium kezelésre egyszeri 3000 NE (30 mg) intravénás bólusban és azzal egyidőben további 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután injekció formájában, amelyet 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután adagok követtek 12 óránként, vagy intravénásan alkalmazott, az aktivált tromboplasztinidőhöz (aPTI) igazított nem-frakcionált heparin kezelésre 48 órán át. Valamennyi beteg legalább 30 napon keresztül acetilszalicilsav-kezelésben is részesült. Az enoxaparin-nátrium adagolási stratégiáját a súlyos vesekárosodásban szenvedő és a 75 éves vagy idősebb betegek esetén módosították. Az szubkután enoxaparin-nátrium injekciókat a kórházi elbocsátás idejéig, vagy maximum 8 napig (amelyik előbb bekövetkezett) alkalmazták.
4716 perkután koronária intervencióval kezelt beteg kapott vak elrendezés szerinti adjuváns, antitrombotikus vizsgálati gyógyszert. Ebből következően az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő beteg esetén a PCI enoxaparin-nátrium kezelés mellett zajlott (átállás nélkül) a korábbi klinikai vizsgálatokban meghatározott adagolás szerint, pl. nem adtak újabb adagot abban az esetben, ha az utolsó szubkután adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán belül adták be, illetve 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg) enoxaparin-nátrium intravénás bólust alkalmaztak, amennyiben az utolsó szubkután adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be.
Az enoxaparin-nátrium a nem-frakcionált heparinhoz képest 17%-os relatív rizikócsökkenéssel, szignifikánsan csökkentette ($p<0,001$) az elsődleges végpont, a bármely okból bekövetkezett halál vagy az ismételt miokardiális infarktus (összesített végpont) incidenciáját a randomizálást követő első 30 napon belül (9,9% az enoxaparin-nátrium csoportban; 12,0% a nem-frakcionált heparin csoportban).
Az enoxaparin-nátrium kezelés előnyei, melyek számos hatásossági végpontban megnyilvánultak, a 48. órában jelentkeztek, amikor az ismételt miokardiális infarktus relatív kockázatának 35%-os csökkenését észlelték a nem-frakcionált heparint alkalmazó csoporthoz képest ($p<0,001$).
Az enoxaparin-nátrium kedvező hatása az elsődleges végpont tekintetében egységesen megmutatkozott valamennyi kulcsfontosságú alcsoportban, így az életkor, a nem, az infarktus lokalizációja, az anamnézisben szereplő cukorbetegség, az anamnézisben szereplő miokardiális infarktus, az alkalmazott fibrinolitikum típusa és a vizsgálati gyógyszer alkalmazásáig eltelt idő vonatkozásában.
Az enoxaparin-nátrium kezelés hatása szignifikánsan kedvezőbb volt a nem-frakcionált heparinhoz viszonyítva a randomizációt követő 30 napon belül a PCI-vel kezelt (23%-os relatív rizikócsökkenés) vagy a csak gyógyszeres kezelésben részesült betegek esetén (15%-os relatív rizikócsökkenés, $p=0,27$ az interakcióra).
Az összetett végpont (halál, újabb miokardiális infarktus vagy koponyaűri vérzés a 30. napig) aránya (a nettó klinikai előny mérőszáma) szignifikánsan ritkábban következett be ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (10,1%) a heparincsoporttal összehasonlítva (12,2%), ami a relatív kockázat 17%-os csökkenését jelenti az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülők javára.
A jelentős vérzés incidenciája a 30 napon szignifikánsan magasabb volt ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (2,1%), mint a heparincsoportban (1,4%). A gyomor-bélrendszeri vérzés incidenciája magasabb volt az enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban (0,5%), mint a heparincsoportban (0,1%), míg a koponyaűri vérzés incidenciája hasonló volt mindkét csoportban (enoxaparin-nátriummal 0,8%, heparinnal 0,7%).
Az enoxaparin-nátrium kezelés első 30 napja során megfigyelt elsődleges végpontra gyakorolt kedvező hatása fennmaradt a 12 hónapos követési periódus alatt.

Májkárosodás

Irodalmi adatok alapján a májcirrózisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B-C stádium) az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) dózisban alkalmazva biztonságosnak és hatásosnak tűnik a véna portae-trombózis megelőzésében, azonban figyelembe kell venni, hogy a közölt vizsgálatoknak korlátai lehetnek. Májkárosodásban szenvedő betegek esetében óvatosan kell eljárni a vérzés fokozott

kockázatának lehetősége miatt (lásd 4.4 pont). Májcirrózisban szenvedő betegek esetében (Child-Pugh A, B vagy C stádium) nem végeztek formális dóziskereső klinikai vizsgálatokat.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános jellemzők

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikai paramétereit elsősorban a plazma anti-Xa, valamint az anti-IIa aktivitásának időbeli változása alapján tanulmányozták a javasolt dózistartományokban, egyszeri és ismételt szubkután alkalmazást, illetve az egyszeri intravénás beadást követően. Az anti-Xa és az anti-IIa farmakokinetikai aktivitások mennyiségi meghatározására validált amidolitikus módszerekkel került sor.

Felszívódás

Az enoxaparin-nátrium abszolút biohasznosulása szubkután injekció után az anti-Xa aktivitás szerint közel 100%.

Különféle adagokat, gyógyszerformákat és adagolási rendeket lehet alkalmazni:
Az átlagos maximális plazma anti-Xa aktivitás a szubkután injekció után 3–5 órával figyelhető meg és 2000 NE, 4000 NE, 100 NE/ttkg és 150 NE/ttkg (20 mg, 40 mg, 1 mg/ttkg és 1,5 mg/ttkg) adagban történő egyszeri szubkután adagolás után az anti Xa aktivitás körülbelül eléri a 0,2, 0,4, 1,0 illetve 1,3 anti-Xa NE/ml-t.

3000 NE (30 mg) intravénás bolus, majd közvetlenül utána 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután adagolás hatására a kiindulási maximális anti-Xa szint 1,16 NE/ml-nek adódott (n=16), az átlagos expozíció pedig a dinamikus egyensúlyi szint 88%-ának felelt meg. A dinamikus egyensúlyi állapot a kezelés második napján áll be.

Ismételt szubkután alkalmazással, napi egyszeri 4000 NE (40 mg) és napi egyszeri 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) protokollok mellett egészséges önkénteseknél a dinamikus egyensúlyi állapot a 2. napon állt be, az átlagos expozíciós arány hozzávetőlegesen 15%-kal magasabb volt, mint egy egyszeri adagolást követően. A napi kétszeri 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután protokollal a dinamikus egyensúlyi állapot a 3–4. napon áll be; az átlag expozíció körülbelül 65%-kal magasabb, mint egyszeri adagolást követően, az anti-Xa aktivitási szint középértékének maximuma és mélypontja körülbelül 1,2 illetve 0,52 NE/ml.

Az injekció térfogata és dóziskoncentrációja a 100–200 mg/ml tartományban nem befolyásolja a farmakokinetikai paramétereket egészséges önkénteseknél.
Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája a javasolt dózistartományokban lineárisnak mutatkozik.
Az egyéni betegeken belüli és betegek közti variabilitás kismértékű. Ismételt szubkután alkalmazást követően nem jelentkezik akkumuláció.

A plazma anti-IIa aktivitása szubkután alkalmazást követően hozzávetőlegesen tízszer alacsonyabb, mint az anti-Xa aktivitás. Az anti-IIa aktivitási szint átlagának maximuma hozzávetőlegesen 3-4 órával az szubkután injekciót követően figyeltek meg, ami naponta kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) és naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) ismételt alkalmazása után 0,13 NE/ml, illetve 0,19 NE/ml értékeket ér el.

Eloszlás

Az enoxaparin-nátrium anti-Xa aktivitás tényleges megoszlási térfogata körülbelül 4,3 liter, és megközelíti a vértérfogatot.

Biotranszformáció

Az enoxaparin-nátrium elsősorban a májban metabolizálódik deszulfatációval és/vagy depolimerizációval kisebb molekulasúlyú részekre, és ezzel együtt a biológiai hatékonyság nagyban csökken.

Elimináció

Az enoxaparin-nátrium lassan kiürülő anyag, 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) 6 órás intravénás infúziót követően az átlagos anti-Xa plazmaclearance 0,74 l/h.
Az elimináció monofázisosnak tűnik, a felezési idő körülbelül az egyszeri szubkután dózis utáni 5 órától az ismételt adagolást követő 7 óráig terjed.
Az aktív fragmentumok veseclearance-e a beadott adag hozzávetőlegesen 10%-ának felel meg, az aktív és nem aktív fragmentumok vesén keresztüli teljes kiürülése pedig a dózis 40%-át teszi ki.

Különleges betegcsoportok

Idősek
Egy populációs szintű farmakokinetikai elemzés eredményei alapján az enoxaparin-nátrium kinetikai profilja időseknél normál vesefunkció esetén nem tér el a fiatalabbakétól Mivel azonban a vesefunkció az életkor előrehaladtával beszűkül, idős betegeknél csökkenhet az enoxaparin-nátrium eliminációja (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás
Egy vizsgálatban, amelyben előrehaladott cirrózisban szenvedő betegeket kezeltek napi egyszeri 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal, a maximális anti-Xa aktivitás csökkenése a májkárosodás súlyosságának mértékével függött össze (Child–Pugh stádiumok szerint), amit elsősorban annak tulajdonítottak, hogy a májkárosodásban szenvedő betegeknél az ATIII-szint a csökkent ATIII szintézis következtében alacsonyabb.

Vesekárosodás
Az anti-Xa plazmaclearance és a kreatinin-clearance között lineáris kapcsolat figyelhető meg dinamikus egyensúlyi állapotban, ami arra utal, hogy vesekárosodás esetén a betegekben csökken az enoxaparin-nátrium clearance-e. Közepes (kreatinin-clearance 30–50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50–80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetében napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt szubkután adagolása mellett kis mértékben növekszik az anti-XA expozíció, amelyet az AUC értéke jellemez dinamikus egyensúlyi állapotban. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/perc) napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt szubkután adagolása mellett az AUC-érték szignifikánsan, átlagosan 65%-kal emelkedik dinamikus egyensúlyi állapotban (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hemodialízis
Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája hasonlónak tűnt a kontrollcsoportban tapasztalthoz egyszeri 25 NE, 50 NE, vagy 100 NE/ttkg (0,25, 0,50 vagy 1,0 mg/ttkg) intravénás dózis alkalmazását követően, ugyanakkor a kontrollcsoporthoz képest kétszer magasabb AUC-értéket mértek.

Testtömeg
Napi egyszeri 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) ismételt szubkután adását követően az anti-Xa aktivitás átlagos AUC értéke alig volt magasabb dinamikus egyensúlyi állapotban elhízott egészséges önkénteseknél (BMI 30-48 ttkg/m^2), mint a nem obez kontrollok körében, míg a maximális plazma anti-Xa aktivitás nem emelkedett. Az obez, szubkután adagolásban részesülő betegeknél a testtömeghez viszonyított clearance alacsonyabb volt.

Amikor az adagolást nem a testtömeghez igazították, egyszeri 4000 NE (40 mg) szubkután dózist követően az anti-Xa expozíció 52%-kal volt magasabb a kis testtömegű (<45 ttkg-os) nők és 27%-kal volt magasabb kis testtömegű (<57 ttkg-os) férfiak esetében, mint a normál testtömegű alanyoknál (lásd 4.4 pont).

Farmakokinetikai interakciók:

Nem észleltek farmakokinetikai interakciót az enoxaparin és az azzal párhozamosan alkalmazott trombolitikumok között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatásán kívül nem tapasztaltak nemkívánatos reakciókat patkányokon és kutyákon szubkután adott 15 mg/ttkg/nap adaggal 13 héten át, illetve patkányokon és majmokon szubkután és intravénás adott 10 mg/ttkg/nap adaggal 26 héten át.

Az enoxaparin nem bizonyult mutagénnek *in-vitro* vizsgálatokban, beleértve az Ames-tesztet, egér limfóma-mutációs tesztet, humán limfocita-aberráció vizsgálatot, és in vitro patkány csontvelőkromoszóma-aberrációs tesztet.

Vemhes patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatokban a szubkután alkalmazott enoxaparin-nátrium 30 mg/ttkg/nap adagig nem mutatott semmilyen teratogén vagy fötotoxikus hatást. Az enoxaparin nem befolyásolta a fertilitást és a reproduktív képességet a hím és nőstény patkányokon, szubkután alkalmazott 20 mg/ttkg/nap adagokig.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Benzil-alkohol
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Sc. injekció

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén)

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Első felbontás után

Elkészítés után a gyógyszer 25 °C hőmérsékleten tárolva 28 napon át őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását.
Mikrobiológiai okokból felbontás után a gyógyszer 25 °C hőmérsékleten legfeljebb 28 napig tárolható. A felbontás utáni egyéb tárolási idő alkalmazása a felhasználó felelőssége.

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal való hígítás után

Elkészítés után a gyógyszer 25 °C hőmérsékleten tárolva 8 órán át őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását.
Mikrobiológiai okokból a gyógyszert azonnal fel kell használni, kivéve, ha a hígítási módszer kizárja a mikrobiológiai szennyeződést. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználó felelős az elkészített oldat tárolási idejére és a tárolási körülményekre vonatkozó előírások betartásáért.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!
A gyógyszer felbontása és hígítása után érvényes tárolási körülményeket lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

3 ml oldat injekciós gumidugóval és fehér alumínium-műanyag kupakkal lezárt, tiszta, színtelen, I-es típusú üvegből készült injekciós üvegben, kartondobozban.

Kiszerelés: 1 db 3 ml oldatot tartalmazó injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az enoxaparin-nátrium biztonságosan beadható 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal (lásd 4.2 pont).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)1077 XV Amszterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1132/071

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 15/09/2016
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 26/08/2021

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 50 000 NE (500 mg)/5 ml oldatos injekció többadagos tartályban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Mindegyik injekciós üveg 50 000 NE anti-Xa aktivitású enoxaparin-nátriumot tartalmaz (amely megfelel 500 mg-nak) 5,0 ml vizes oldatban.

10 000 NE (100 mg) enoxaparin-nátrium milliliterenként.

Az enoxaparin-nátrium biológiai eredetű anyag, sertés bélnyálkahártyából származó heparin-benzil-észter lúgos depolimerizációjával állítják elő.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Benzil-alkohol (75 mg / 5,0 ml)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció

Tiszta, színtelen-halványsárga oldat

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Inhixa felnőttek számára javallt:

- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén, különös tekintettel az ortopédiai és általános sebészetre, beleértve a daganatok műtéti eltávolítását is.
- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére akut betegségben (pl. akut szívelégtelenség, légzési elégtelenség, súlyos fertőzések vagy rheumás megbetegedések) szenvedő belgyógyászati betegeknél, valamint a mobilitás korlátozása esetén, ami a vénás tromboembóliás szövődmény (VTE) fokozott kockázatával jár
- Mélyvénás trombózis (DVT) valamint tüdőembólia (PE) kezelésére, kivéve a valószínűleg trombolitikus kezelést vagy sebészeti beavatkozást igénylő tüdőembóliát.
- A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és a kiújulás megelőzése aktív daganatos betegeknél.
- Hemodialízis során a trombusképződés megelőzésére az extrakorporális keringésben.
- Akut koronária szindrómában:
    - Instabil angina és ST-elevációval nem járó akut miokardiális infarktus kezelése (NSTEMI), orális acetilszalicilsavval kombinálva.
    - ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus (STEMI) kezelésére, beleértve a gyógyszeres kezelésre szoruló vagy későbbi perkután koronária intervenciót (PCI) igénylő betegeket is.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén
A tromboembóliás szövődmény kialakulásának kockázata egyénileg felbecsülhető validált, kockázatbesorolási modell alapján.

- A tromboembólia szempontjából közepes rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 2000 NE (20 mg) naponta egy alkalommal szubkután injekció formájában. A sebészeti beavatkozás előtt (2 órával a műtétet megelőzően) beadott 2000 NE (20 mg) enoxaparin-nátrium hatásosnak és biztonságosnak bizonyult közepes kockázatú műtéti beavatkozás esetén.
  - A közepes kockázatú betegeknél az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama minimum 7-10 nap, függetlenült a klinikai állapot (pl. mobilitás) alakulásától. A profilaktikus kezelést mindaddig folytatni kell, amíg a beteg mobilitása jelentősen korlátozott.
- A tromboembólia szempontjából nagy rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután injekció formájában, amit lehetőleg a műtét előtt 12 órával kell elkezdeni. Amennyiben a műtét előtti 12 óránál korábban van szükség az enoxaparin-nátrium profilaktikus alkalmazására (pl. ortopéd sebészeti beavatkozásra váró magas rizikójú beteg esetében), az utolsó injekciót a műtét előtt legalább 12 órával kell beadni, és a kezelést a műtétet után 12 órával kell folytatni.
  - Nagyobb ortopéd sebészeti beavatkozáson áteső betegeknél kiterjesztett, legalább 5 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.
  - Hasi vagy kismedencei daganat műtéti eltávolításán áteső, vénás tromboembólia (VTE) szempontjából nagy rizikójú betegeknek meghosszabbított, legalább 4 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése belgyógyászati betegeknél
Az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal sc. injekció formájában.
Az enoxaparin-nátrium kezelést legalább 6-14 napig kell folytatni a klinikai állapot javulásától (pl. mobilitás) függetlenül. A 14 napnál tovább tartó kezelés előnyét nem igazolták.

Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése
Az enoxaparin-nátrium szubkután injekcióban adható naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) adagban, vagy naponta kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) adagban.
Az adagolást az orvosnak minden egyes beteg esetében egyénileg kell megállapítania, beleértve a tromboembólia és a vérzés kockázatának értékelését is. A naponta egyszer adandó 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) adagolási sémát szövődménymentes esetekben, a VTE kiújulásának szempontjából alacsony rizikójú betegnél kell alkalmazni. A naponta kétszer adandó 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) adagolási sémát kell alkalmazni minden más beteg esetében, például túlsúlyosaknál, a tünetekkel járó tüdőembóliában szenvedőknél, tumoros betegeknél, a visszatérő VTE-ben vagy proximális (*vena iliaca*) trombózisban szenvedő betegeknél.

Az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama átlagosan 10 nap. Orális antikoaguláns kezelést a megfelelő időpontban kell elkezdeni (lásd a „Váltás enoxaparin-kezelésről orális antikoagulánsra” alcímet a 4.2 pont végén).

A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és kiújulásának megelőzése során aktív daganatos betegeknél az orvosoknak gondosan értékelniük kell a tromboembólia és vérzés előfordulásának egyéni kockázatát.
Az ajánlott adag 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) naponta kétszer sc. injekció formájában 5-10 napig, majd ezt követően naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) sc. injekció formájában 6 hónapig. A folyamatos véralvadásgátló kezelés előnyeit 6 hónapos kezelés után újra kell értékelni.

Hemodialízis során trombusképződés megelőzésére

Az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg).
Vérzés szempontjából nagy rizikójú betegeknél az adagot 50 NE/ttkg (0,5 mg/ttkg)-ra kell csökkenteni kettős vaszkuláris bemenet esetén, vagy 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg)-ra egyszeres vaszkuláris bemenet esetén.

Hemodialízis során az enoxaparin-nátriumot a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a dialízis kezdetén. A fenti dózis általában 4 órás kezeléshez elegendő; amennyiben fibringyűrűk képződnének – például az átlagosnál hosszabb kezelés után, további 50–100 NE/ttkg (0,5–1 mg/ttkg) adagot lehet beadni.

Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegekről, akiknél az enoxaparin-nátriumot megelőzésre vagy kezelésre alkalmazták, vagy azt hemodialízis közben adták be.

Akut koronária szindróma: instabil angina és NSTEMI kezelése és akut STEMI kezelése

- Instabil angina és NSTEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) 12 óránként szubkután injekció formájában, egyidejű thrombocytaaggregáció-gátló kezeléssel. A kezelést a klinikai állapot stabilizálódásáig, de minimum 2 napig kell folytatni. A kezelés átlagos időtartama 2–8 nap.
  Amennyiben nem ellenjavallt, acetilszalicilsav alkalmazása javasolt valamennyi betegnél, *per os* adott 150–300 mg telítő adaggal (acetilszalicilsavval még nem kezelt betegeknél), majd a kezelési stratégiától függetlenül hosszú távon 75–325 mg/nap fenntartó adaggal.

- Akut STEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja egyszeri intravénás bolus 3000 NE (30 mg) adagban plusz szubkután egyetlen 100 NE/ttkg-os adag, amelyet további 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután adagok követnek 12 óránként (az első két szubkután adag egyenként nem haladhatja meg a 10 000 NE [100 mg-ot]). Ezzel párhuzamosan megfelelő thrombocytaaggregáció kezelést, pl. *per os* acetilszalicilsav adását kell elkezdeni (75-325 mg napi egyszeri adaggal), hacsak nem ellenjavallt. Az enoxaparin-kezelést 8 napig, vagy (ha az ennél korábban bekövetkezik) a kórházi elbocsátás időpontjáig kell fenntartani. Amikor trombolitikummal együtt alkalmazzák (fibrinspecifikus vagy nem fibrinspecifikus), az enoxaparint a fibrinolitikus terápia megkezdése előtti 15. perc és a megkezdése utáni 30. perc közötti intervallumban kell beadni.
  - A 75 éves és idősebb betegekre vonatkozó dózist lásd az „Idősek” bekezdésben.
  - Perkután koronária intervencióban (PCI) részesülő betegek esetén, amennyiben az utolsó enoxaparin-nátrium szubkután injekció beadása a ballon felfújását megelőző 8 órán belül történt, nem szükséges újabb adag alkalmazása. Amennyiben az utolsó szubkután injekciót a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be, egyszeri intravénás bólusban 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg) enoxaparin-nátrium alkalmazandó.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők
Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nem állnak rendelkezésre adatok.

Idősek
A STEMI kivételével egyetlen javallat esetében sem szükséges az adag módosítása az időseknél, kivéve a vesekárosodásban szenvedő betegeket (lásd később, a „Vesekárosodás” alcím alatt és a 4.4 pontban).
Akut STEMI esetén a 75 éves és idősebb betegek kezelése esetén tilos kezdeti intravénás bólus injekciót alkalmazni. A kezelést 12 óránként alkalmazott 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg) szubkután adaggal kell kezdeni (az első két szubkután adag egyenként nem haladhatja meg a 7500 NE-t (75 mg-ot). A további szubkután injekciók adagja 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg).
A vesekárosodásban szenvedő idős betegekre vonatkozó dózist lásd később a „Vesekárosodás” cím alatt és a 4.4 pontban.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.1 és 5.2 pontok), ezért ilyen betegek esetében óvatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás (lásd 4.4 és 5.2 pontok)
- Súlyos vesekárosodás
- Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Adagolási táblázat súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance [15-30] ml/perc) esetén:

Indikáció	Adagolás
Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése	2000 NE (20 mg) szubkután naponta egyszer
Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután naponta egyszer
A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. naponta egyszer
Instabil angina és NSTEMI kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután naponta egyszer
Akut STEMI kezelése (75 év alatti betegek)	1 × 3000 NE (30 mg) intravénás bólus, plusz 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután, majd 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután 24 óránként
Akut STEMI kezelése (75 év feletti betegek)	Nincs kezdeti intravénás bólus, 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután, majd 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután 24 óránként

-

A javasolt adagmódosítások nem vonatkoznak a hemodialízis során történő alkalmazásra.

- *Közepes és enyhe vesekárosodás*

Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazva nem szükséges az adag módosítása, azonban gondos klinikai ellenőrzés ajánlott.

Az Inhixa többadagos injekciós üveg benzil-alkoholt tartalmaz, és újszülöttek és koraszülött csecsemők esetében nem alkalmazható (lásd 4.3 pont).

Az alkalmazás módja
Az Inhixa intramuszkuláris alkalmazása nem javallt, és ilyen módon nem adható.

Műtéti beavatkozást követő vénás tromboembóliás szövődmény profilaxisa, DVT és PE kezelése, aktív daganatos betegeknél a DVT és PE hosszú távú kezelésére, instabil angina és NSTEMI kezelése esetén az enoxaparin-nátrium kizárólag szubkután injekció formájában adható.
- Akut STEMI indikációban a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, amelyet azonnal szubkután injekció követ.
- Hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére a dializáló kör artériás szárába adandó.

A többadagos injekciós üvegek használatához tuberkulin fecskendő vagy ezzel egyenértékű mérőfecskendő alkalmazása javasolt a megfelelő mennyiségű gyógyszeradag felszívásához.

A sc. injekció beadásának módja:

Az injekciót lehetőleg fekvő betegnek kell beadni. Az enoxaparin-nátriumot mély sc. injekcióként kell alkalmazni.

Előretöltött fecskendő használata esetén beadás előtt nem kell a levegőbuborékot eltávolítani a fecskendőből a gyógyszervesztés elkerülése érdekében. Ha a beadandó gyógyszermennyiséget a beteg testtömege alapján kell meghatározni, a kívánt mennyiség eléréséhez a beosztással ellátott, előretöltött fecskendőket kell használni. A fölösleges mennyiséget az injekció beadása előtt el kell távolítani. Bizonyos esetekben az adagot az előretöltött fecskendő beosztásával nem lehet pontosan beállítani, ilyenkor a beadandó térfogatot a hozzá közelebb eső beosztáshoz kell igazítani.

Az adagokat felváltva a hasfal bal, illetve a jobb anterolaterális vagy poszterolaterális régiójába adjuk.

Az injekciós tűt annak teljes hosszában kell beszúrni a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell. A beadás után az injekció helyét nem szabad dörzsölni.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén)

Akut STEMI esetén a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, melyet azonnal szubkután injekció követ.
Az intravénás injekcióhoz a többadagos injekciós üveg, és az előretöltött fecskendő egyaránt felhasználható.
Az enoxaparin-nátrium injekciót intravénásan kell alkalmazni. Nem szabad egyéb gyógyszerekkel keverni vagy együtt adni. Annak érdekében, hogy az enoxaparin-nátrium egyéb gyógyszerekkel a beadás során ne keveredjen, a biztosított vénát az enoxaparin-nátrium intravénás bólusának beadása előtt és után megfelelő mennyiségű 9 mg/m-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal át kell mosni. Az enoxaparin-nátrium biztonságosan beadható 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal.

- *Kezdő 3000 NE (30 mg) bólus*

A kezdő 3000 NE (30 mg) bólus beadásához az enoxaparin-nátrium mennyiségének méréséhez beosztással ellátott előretöltött fecskendő alkalmazásakor a felesleges mennyiséget el kell távolítani oly módon, hogy a fecskendőben kizárólag a 3000 NE (30 mg) beadandó adag maradjon. Ezt követően a 3000 NE (30 mg) adag közvetlenül injektálható a vénába.

- *Kiegészítő bólus PCI esetén, amennyiben az utolsó szubkután alkalmazás több mint 8 órával a ballon felfújása előtt történt.*

Perkután koronária intervencióval (PCI) kezelt betegeknél további egyszeri 30 NE/ttkg-os (0,3 mg/ttkg) adagot kell alkalmazni, ha az utolsó szubkután alkalmazás a ballon felfújását megelőző 8 órán túl történt.

A beadandó kis mennyiségű adag pontos kiméréséhez a gyógyszert javasolt 300 NE/ml (3 mg/ml)-re hígítani.
A 300 NE/ml (3 mg/ml) oldat eléréséhez egy 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendőt, és egy 50 ml-es infúziós tasakot (azaz vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót, vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldatot) kell felhasználni a következők szerint:
Az infúziós tasakból egy fecskendő segítségével 30 ml folyadékot el kell távolítani, és ezt meg kell semmisíteni. A 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendő teljes hatóanyagmennyiségét be kell fecskendezni be az infúziós tasakban maradt 20 ml folyadékba. Óvatosan össze kell rázni a tasak tartalmát. A hígított oldatból egy fecskendő segítségével fel kell szívni a vénásan alkalmazni kívánt adagot.
A hígított oldatból beadandó mennyiség kiszámításához a következő képletet kell alkalmazni: [hígított oldat mennyisége (ml) = beteg testtömege (ttkg) x 0,1], vagy az alábbi táblázat szerint kell eljárni. A hígított oldat elkészítése közvetlenül a felhasználás előtt javasolt.

Intravénás infúzióban beadandó mennyiség a 300 NE/ml (3 mg/ml) koncentrációra történt hígítást követően

Testtömeg	Szükséges adag 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg)		A végső 300 NE (3 mg)/ml koncentrációjú hígításból beadandó mennyiség
[ttkg]	NE	[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

Artériás szárba adagolt injekció

Az enoxaparin-nátrium injekciót a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a trombusképződés megelőzésére az extracorporalis rendszerben.

Váltás enoxaparin-nátriumról orális antikoagulánsra

Váltás az enoxaparin-nátrium és K-vitamin antagonisták (Vitamin K antagonist-VKA) között
Fokozott klinikai monitorozás és laboratóriumi vizsgálatok végzése [prothrombin idő meghatározása Nemzetközi Normalizált Ráta (International Normalised Ratio =INR) alapján] szükséges a VKA hatásának követése érdekében.
Mivel a VKA maximális hatását bizonyos idő eltelte után fejti ki, az enoxaparin-nátrium kezelést változatlan dózisban addig kell folytatni, amíg az INR érték az indikációnak megfelelő terápiás tartományban marad két egymást követő vizsgálatban során.
A VKA kezelésben részesülő betegeknél, a VKA szedését abba kell hagyni, és az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor az INR érték a terápiás tartomány alá esik.

Váltás enoxaparin-nátrium és közvetlenül szájon át alkalmazandó antikoaguláns (direct oral anticoagulant-DOAC) között

Az enoxaparin-nátriummal kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium leállítása után a DOAC adagolását 0–2 órával előbb kezdjük meg, mint esedékes lenne a következő enoxaparin-nátrium adag. Ez megfelel a DOAC alkalmazási előírásának.
DOAC-vel kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor a DOAC soron következő adagját venné be a beteg.

Epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció során történő alkalmazás

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a neurológiai státusz körültekintő ellenőrzése szükséges az esetleges neuraxiális haematomák kialakulásának kockázatát illetően. (lásd 4.4 pont).

- *Megelőzés esetén alkalmazott dózisok*
  A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium megelőzésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 12 órának kell eltelnie.
  Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 12 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.
  Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 24 óra kihagyása.
  Neuraxiális anesztéziával a 2 órás preoperatív enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagolás megkezdése nem kompatibilis.

- *Kezelésre alkalmazott dózisok*
  A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium kezelésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 24 órának kell eltelnie (lásd továbbá a 4.3 pontot).
  Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 24 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.
  Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 48 óra kihagyása.
  Azoknál a betegeknél, akik az enoxaparin-nátriumot naponta két részletben kapják (tehát 75 NE/ttkg [0,75 mg/ttkg] napi 2-szer vagy 100 NE/ttkg [1 mg/ttkg] napi 2-szer, a második enoxaparin-nátrium adagot ki kell hagyni annak érdekében, hogy a katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig elegendő idő teljen el.

Az anti-Xa-szintek ezekben az időpontokban még mindig mérhetők, és a neuraxiális hematóma elkerülése késleltetett behelyezés/eltávolítás esetén sem garantált.
Hasonlóképpen, legalább 4 órának kell eltelnie az enoxaparin-nátrium következő dózisának beadása előtt a spinális/epidurális lumbálpunkció vagy a katéter eltávolítását követően az előny-kockázat mérlegelése alapján, figyelembe véve mind a trombózis, mind a vérzés kialakulásának kockázatát az adott beavatkozással, és a betegnél fennálló kockázati tényezőkkel összefüggésében.

4.3 Ellenjavallatok

Az enoxaparin-nátrium ellenjavallt az alábbi kórképekben:

- Enoxaparin-nátriummal, heparinnal vagy származékaival – ideértve a többi kis molekulatömegű heparinokat (LMWH) – benzil-alkohollal vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely egyéb segédanyagával szemben fennálló túlérzékenység;
- Immun-mediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán; vagy keringő antitestek jelenléte (lásd 4.4 pont);
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés és haemorrhagia nagyfokú kockázatával járó állapotok, ideértve a közelmúltban lezajlott haemorrhagiás stroke-ot, gasztrointesztinális fekélyt, vérzés nagyfokú kockázatával járó rosszindulatú daganatok jelenlétét, közelmúltban végzett agy-, gerinc vagy szemészeti műtétet, ismert vagy feltételezett nyelőcsővarixokat, arteriovenosus malformációkat, éraneurizmákat, illetve a nagyobb intraspinális vagy intracerebrális vaszkuláris deformitásokat;

- Spinális vagy epidurális anesztézia vagy helyi-regionális érzéstelenítés, amennyiben az enoxaparin-nátriumot az előző 24 óra folyamán alkalmazták (lásd 4.4 pont).

Benzil-alkohol tartalma miatt (lásd 6.1 pont) az enoxaparin-nátrium többadagos injekció készítmény nem adható újszülötteknek és koraszülött csecsemőknek (lásd 4.4 és 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

Az LMWH-k biológiai gyógyszerek. A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Általános megjegyzések

Az enoxaparin-nátrium nem váltható fel (egységre azonos mennyiségben) más kis molekulatömegű heparinokkal (LMWH). Ezek a termékek eltérnek a gyártási folyamatuk, molekulasúlyuk, specifikus anti-Xa- és anti-IIa-aktivitásuk, egységeik, adagolásuk, továbbá klinikai hatékonyságuk és biztonságosságuk szempontjából. Ez farmakokinetikai és ezzel összefüggő biológiai aktivitásbeli különbségeket eredményez (pl. antitrombin-hatás és trombocita-interakciók). Ezért alkalmazásukkor különös figyelem szükséges, és minden egyes készítmény esetében elengedhetetlen a saját alkalmazási előírásuk utasításainak betartása.

HIT az anamnézisben (> 100 nap)

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása ellenjavallt az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán szereplő immunmediált HIT vagy a vérben kimutatható antitestek jelenléte esetén (lásd 4.3 pont). Keringő antitestek még néhány év elteltével is jelen lehetnek a szervezetben.
Különös óvatossággal kell eljárni az enoxaparin-nátrium alkalmazásakor olyan betegek esetén, akiknél a kórtörténetben 100 napon túli HIT szerepel keringő antitestek jelenléte nélkül. Az enoxaparin-nátrium ilyen esetekben történő alkalmazásáról kizárólag az előny/kockázat gondos mérlegelése, és egyéb alternatív nem heparin terápiák (pl. danaparoid-nátrium vagy lepirudin) megfontolását követően lehet dönteni.

A trombocitaszám monitorozása

A 80 G/l alatti trombocitaszámú daganatos betegeknél a véralvadásgátló kezelés egyedi alapon mérlegelendő, és szoros monitorozás javasolt.

Az antitestmediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) kockázata szintén fennáll a kis molekulatömegű heparinoknál. Ha trombocitopénia lép fel, akkor az általában az enoxaparin-nátrium kezelés megkezdését követő 5. és 21. nap között jelentkezik.
A HIT kockázata nagyobb a posztoperatív betegek esetében, különösen szívműtétet követően, illetve daganatos betegeknél.
Ezért szükséges a trombocitaszám ellenőrzése az enoxaparin-kezelés elkezdése előtt, majd rendszeresen a kezelés időtartama alatt.
Amennyiben a klinikai tünetek HIT-re utalnak (artériás és/vagy vénás tromboembólia bármilyen új epizódja, az injekció beadásának helyén fellépő bármilyen fájdalmas bőrelváltozás, a kezelés során fellépő bármilyen allergiás vagy anafilaktoid reakció), a trombocitaszámot ellenőrizni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ilyen tünetek előfordulhatnak, és észlelésük esetén értesítsék háziorvosukat.
A gyakorlatban, amennyiben megerősítést nyer a trombocitaszám jelentős csökkenése (a kezdeti érték 30-50%-a), az enoxaparin-nátrium kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget egyéb alternatív, nem heparin típusú antikoaguláns kezelésre kell átállítani.

Vérzések

A többi véralvadásgátlóhoz hasonlóan, az enoxaparin-kezelés során is bárhol a szervezetben kialakulhat vérzés. Kialakulásakor fel kell deríteni a vérzés helyét, és megfelelő kezelést kell alkalmazni.
Az enoxaparin-nátriumot – a többi antikoaguláns kezeléssel megegyezően–óvatosan kell alkalmazni a fokozott vérzési veszéllyel járó állapotokban, mint pl.

- a haemostasis zavara,
- peptikus fekély az anamnézisben,
- a közelmúltban zajlott ischaemiás stroke,
- súlyos artériás hipertónia,
- a közelmúltban keletkezett diabéteszes retinopátia,
- idegsebészeti beavatkozás vagy szemműtét a közelmúltban,
- a hemosztázisra ható gyógyszerek párhuzamos alkalmazása (ld. 4.5 pont),

Laboratóriumi vizsgálatok

A vénás tromboembólia megelőzésére alkalmazott enoxaparin dózis nem befolyásolja szignifikánsan a vérzési időt, az alvadási paramétereket, és nem hat a trombocitaaggregációra, illetve a fibrinogén-trombocita kötődésre sem.
Magasabb dózisok esetén előfordulhat az aktivált parciális tromboplasztinidő (aPTI) és az aktivált alvadási idő (aCT) növekedése. Az aPTI és az aCT növekedése nem mutat lineáris összefüggést az enoxaparin antitrombotikus hatásának fokozódásával és ezért nem alkalmas az enoxaparin hatásának követésére.

Spinális/epidurális anaesthesia vagy lumbálpunkció

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció nem hajtható végre az enoxaparin-nátrium terápiás adagjainak alkalmazását követő 24 órán belül (lásd még 4.3 pont).
Enoxaparin injekció és spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció együttes alkalmazása esetén neuraxiális hematóma eseteit jelentették, amelyek tartós vagy maradandó bénuláshoz vezethetnek. Ezen esetek ritkák az enoxaparin-nátrium napi egyszeri 4000 NE (40 mg) vagy ennél kisebb dózisának alkalmazásakor.
A hematóma kialakulásának nagyobb a kockázata operációt követően bennmaradó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló egyéb gyógyszerek (pl. nem-szteroid gyulladásgátlók) egyidejű alkalmazásakor, illetve traumás vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén, vagy az anamnézisben szereplő gerincműtét, illetve gerincdeformitás esetén.

Az epidurális vagy spinális altatás/érzéstelenítés, illetve lumbálpunkció és az enoxaparin-kezelés együttes alkalmazásából fakadó vérzési kockázat csökkentése érdekében az enoxaparin farmakokinetikai profilját minden esetben figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont). A katéter behelyezését vagy eltávolítását, illetve a lumbálpunkciót legjobb akkor elvégezni, amikor az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatása még gyenge. Azonban a pontos időzítés – amikor kialakul az adott betegnél a kellően alacsony antikoaguláns hatás – nem ismert. Külön figyelmet igényelnek azok a betegek, akiknél a kreatinin-clearance 15–30 ml/perc, mivel az enoxaparin eliminációs ideje ezeknél a betegeknél jóval hosszabb (lásd 4.2 pont).

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a beteg gyakori ellenőrzése szükséges az esetleges neurológiai károsodás bármilyen jelének vagy tüneteinek észlelése érdekében, amilyen például a középvonalbeli hátfájás, a szenzoros és motoros kiesések (zsibbadás és gyengeség az alsó végtagokban), bél- és/vagy hólyagműködési zavarok. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a fenti jelek vagy tünetek bármelyikének észlelését azonnal jelezzék. Spinális hematóma jeleinek vagy tüneteinek gyanúja esetén sürgősen meg kell állapítani a diagnózist és a gerincvelői dekompressziót is magában foglaló kezelésre van szükség, bár előfordulhat, hogy a kezelés nem előzi meg vagy fordítja vissza a neurológiai következményeket.

Bőrnekrózis / cutan vasculitis

Bőrnekrózist és cutan vasculitist jelentettek LMWH-k alkalmazásával kapcsolatban. Ezen tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni.

Perkután koronária revaszkularizáció

Instabil angina, NSTEMI és STEMI kezelése miatt végzett koronária intervenció után – a vérzés kockázatának minimalizálása érdekében – az enoxaparin adagok beadásánál pontosan be kell tartani az adagolási időközöket. A PCI-t követően fontos a megfelelő vérzéscsillapítás biztosítása a beadás helyén is. Amennyiben záró eszközt alkalmaznak, a vezetőkanül azonnal eltávolítható. Amennyiben manuális kompressziós módszert alkalmaznak, a vezetőkanül 6 órával az utolsó intravénás/szubkután enoxaparin-nátrium adag beadását követően távolítható el. Amennyiben az enoxaparin-nátrium kezelés tovább folytatódik, a soron következő adagot a vezetőkanül eltávolítását követően 6-8 órával lehet beadni. Figyelni kell a vérzés vagy hematóma kialakulásának jeleit a beavatkozás helyén.

Akut infektív endocarditis

A heparin alkalmazása általában nem ajánlott akut infektív endocarditisben szenvedő betegek esetében a cerebrális vérzés kockázata miatt. Amennyiben az enoxaparin használata feltétlenül szükséges, arról kizárólag az egyéni előny–kockázat arány gondos mérlegelését követően lehet dönteni.

Mechanikus műbillentyű

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező betegeknél nem vizsgálták megfelelően az enoxaparin-nátriummal végzett tromboprofilaxist. A műbillentyű-trombózis izolált eseteiről beszámoltak mechanikus műbillentyűvel élő betegeknél, akik tromboprofilaxis céljából enoxaparin-nátriumot kaptak. Az adatok értékelését számos zavaró tényező (többek között az alapbetegség, illetve a klinikai adatok hiányosságai) korlátozza. Az esetek egy részében terhes anyáról volt szó, akiknél a trombózis az anya és a magzat halálát okozta.

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők
Az enoxaparin-nátrium mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők tromboprofilaxisát mér nem vizsgálták kellőképpen. Egy klinikai vizsgálatban, ahol a tromboembólia kockázatának csökkentésére mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél alkalmaztak enoxaparin-nátriumot 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) dózisban naponta kétszer, 8 nő közül 2-nél alakult ki vérrögösödés, ami a szívbillentyű elzáródásához, továbbá az anya és a magzat halálozáshoz vezetett. Forgalomba hozatal utáni időszakban szívbillentyű trombózis izolált eseteiről számoltak be enoxaparin-nátriumot kapó terhes nők esetében. Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél magasabb lehet a tromboembólia kialakulásának kockázata.

Idősek

Nem kell fokozott vérzésveszéllyel számolni profilaktikus dózisok alkalmazása esetén. Időseknél, különösen a ≥ 80 éveseknél, a terápiás dózistartományban adott heparin növeli a vérzéses komplikációk kockázatát. A 75 évnél idősebb, STEMI-vel kezelt betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt és megfontolandó a dózis csökkentése (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

- Vesekárosodásban szenvedő betegeknél növekszik az enoxaparin-nátrium expozíciója, ami fokozza a vérzés kockázatát. Ezeknél a betegeknél fokozott klinikai ellenőrzés ajánlott, és az anti-Xa aktivitás biológiai monitorozása megfontolandó (lásd 4.2 és 5.2 pont).
- Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-30 ml/perc), az enoxaparin-nátrium jelentősen megnövekvő expozíciója miatt, terápiás és profilaktikus dózisban egyaránt az adag módosítása javasolt (lásd 4.2 pont).
Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása.

Májkárosodás

Az enoxaparin-nátriumot óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt. Az anti-Xa szintek monitorozásán alapuló dózismódosítás májcirrózisban szenvedő betegek esetében megtévesztő, ezért nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Kis testtömeg

Kis testtömegű nőknél (<45 ttkg), illetve férfiaknál (<57 ttkg) a profilaktikus (nem a testtömeg alapján kiszámolt) dózisok alkalmazásakor fokozott az enoxaparin-nátrium expozíció, ezért fokozott a vérzés kockázata. Ezért az ilyen betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt. (lásd 5.2 pont).

Túlsúlyos betegek

Túlsúlyos betegek esetében nagyobb a tromboembólia kialakulásának kockázata. A profilaktikus dózisok hatásosságát és biztonságosságát túlsúlyos betegek esetében (BMI > 30 ttkg/m^2) még nem határozták meg teljes mértékben, így a dózismódosításra vonatkozóan nincs megállapodás. Ezeket a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a tromboembólia jeleinek és tüneteinek kialakulása tekintetében.

Hyperkalaemia

A heparinok elnyomhatják az aldoszteron mellékvesebeli termelődését, ami hyperkalaemia kialakulásához vezet (lásd 4.8 pont), különösen diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, már fennálló metabolikus acidózis, esetén, illetve olyan gyógyszer szedésekor, amelyek ismerten növelik a káliumszintet (lásd 4.5 pont). A vér káliumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, különösen a kockázatnak kitett betegek esetében.

Benzil-alkohol

A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.
A benzil-alkohol intravénás alkalmazása újszülötteknél súlyos nemkívánatos eseményeket és halált okozott (gasping szindróma) (lásd 4.3 pont). A benzil-alkohol toxicitást okozó minimális mennyisége nem ismert. A benzil-alkohol csecsemőknél és legfeljebb 3 éves gyermekeknél is toxikus reakciókat okozhat, a felhalmozódás fokozott kockázata következtében.
Máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél és terhes nőknél a benzil-alkoholt tartalmazó gyógyszerek nagy mennyiségben történő alkalmazása fokozott óvatosságot igényel, a benzil-alkohol felhalmozódás és a toxicitás (metabolikus acidózis) kockázatának növekedése következtében.

Nátrium

A készítmény a javasolt adagolási tartományon belül kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Akut generalizált exanthemás pustulosis

Az akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP) ismeretlen gyakorisággal jelentették az enoxaparin-kezeléssel összefüggésben. A betegeket a gyógyszer felírásakor tájékoztatni kell a jelekről és tünetekről, és szorosan monitorozni kell a bőrreakciókat. Ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelentkezése esetén, az enoxaparint azonnal le kell állítani, és alternatív kezelést kell mérlegelni (adott esetben).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Együttes alkalmazása nem javasolt

Hemosztázist befolyásoló gyógyszerek (lásd 4.4 pont)

Egyes szerek alkalmazását, amelyek hatással vannak a hemosztázisra – hacsak alkalmazásuk nem nélkülözhetetlen – az enoxaparin-nátrium-kezelés előtt abba kell hagyni. Ha a kombináció indokolt, az enoxaparin-nátriumot gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett kell alkalmazni. Ilyen gyógyszerek lehetnek:

- Szisztémásan alkalmazott szalicilátok, gyulladáscsökkentő adagban alkalmazott acetilszalicilsav, továbbá NSAID-k beleértve a ketorolakot is,
- Egyéb trombolitikumok (pl. altepláz, retepláz, sztreptokináz, tenektepláz, urokináz) és antikoagulánsok (lásd 4.2 pont).

Együttes alkalmazása óvatosságot igényel

Az alábbi gyógyszerek óvatossággal adhatók együtt az enoxaparin-nátriummal:

- Hemosztázisra ható egyéb gyógyszerek, például:
  - Trombocitaaggregáció-gátló szerek, ideértve az acetilszalicilsavat trombocitaaggregáció-gátló adagban (kardioprotekció), klopidogrel, tiklopidin, és akut koronária szindróma javallatban alkalmazott glükoprotein IIb/IIIa antagonisták (a vérzés kockázata miatt),
  - Dextran 40,
  - szisztémásan alkalmazott glükokortikoidok.

- Káliumszintet növelő gyógyszerek

A káliumszintet növelő gyógyszerek óvatosan alkalmazhatók enoxaparin-nátriummal párhuzamosan gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Humán alkalmazás esetében nem bizonyított, hogy az enoxaparin átjut a placentán a terhesség második és a harmadik trimeszterében. Az első trimeszterre vonatkozóan nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok nem mutattak semmiféle fötotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot (lásd 5.3 pont). Állatkísérletek adatai szerint az enoxaparin csekély mértékben jut át a placentán.
Az enoxaparin-nátrium terhességben kizárólag akkor alkalmazható, ha azt az orvos elengedhetetlenül szükségesnek ítéli.
Az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő terhes nők gondos monitorozása szükséges a vérzés kialakulása vagy a fokozott antikoaguláció szempontjából, és figyelmeztetni kell a vérzések kialakulásának kockázatára. Általánosságban, a rendelkezésre álló adatok nem utalnak a vérzések, trombocitopénia vagy oszteoporózis kialakulásának fokozott kockázatára a mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők esetében a nem terhes nők csoportjához képest (lásd 4.4 pont).

Tervezett epidurális anesztézia esetén a beavatkozást megelőzően az enoxaparin-nátrium kezelés abbahagyása javasolt (lásd 4.4 pont).
A benzil-alkohol átjuthat a placentán, és olyan készítmény alkalmazása javasolt, amely nem tartalmaz benzil-alkoholt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az enoxaparin változatlan formában kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Laktáló patkányokban az enoxaparin és metabolitjainak koncentrációja az anyatejben igen alacsony.
Az enoxaparin-nátrium *per os* felszívódása valószínűtlen. Az Inhixa szoptatás alatt alkalmazható.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az állatkísérletek nem mutattak semmilyen termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az enoxaparin-nátrium nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az enoxaparin-nátrium hatásait klinikai vizsgálataiba több mint 15 000 beteget vontak be, köztük 1776 beteget DVT profilaxisa céljából kezeltek ortopédiai vagy hasi műtétet követően tromboembóliás szövődmény kockázata miatt; 1169 beteget DVT profilaxisa céljából akut belgyógyászati betegség kapcsán nagymértékben korlátozott mobilitás miatt; 559 beteget tüdőembóliával kísért vagy nem kísért mélyvénás trombózis kezelése céljából; 1578 beteget instabil angina vagy Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése céljából; 10 176 beteget akut STEMI kezelése céljából.
Az enoxaparin-nátrium adagolási módja az indikációktól függően eltérő volt ezekben a klinikai vizsgálatokban. Az enoxaparin-nátrium dózisa a DVT megelőzésére műtétet követően vagy akut betegségben szenvedő, nagymértékben immobilizált páciensek esetében 4,000 NE (40 mg) volt naponta egyszer, szubkután injekció formájában alkalmazva. Pulmonális embóliával (PE) vagy anélkül jelentkező DVT esetén a páciensek 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/kg) dózisú, vagy napi egyszeri alkalommal 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) dózisú enoxaparin-nátrium-kezelésben részesültek szubkután injekció formájában. A klinikai vizsgálatokban instabil angina és Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése esetén az alkalmazott dózis 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) volt szubkután injekció formájában, továbbá akut STEMI- esetében az enoxaparin-nátrium adagja 3000 NE (30 mg) intravénás bólust követően 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) volt szubkután alkalmazva, 12 óránként.

A klinikai vizsgálatok során a vérzések, a trombocitopenia, és a trombocitózis volt a leggyakrabban jelentett reakció (lásd 4.4 pont és alább „A kiválasztott mellékhatások leírása” részt).

Az enoxaparin biztonságossági profilja aktív daganatos betegeknél a DVT és PE hosszú távú kezelésére, hasonló a DVT és PE kezelése indikációban megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Az enoxaparin-kezeléssel összefüggésben akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP) jelentkezéséről számoltak be (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Azokat a mellékhatásokat, amelyekről a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal utáni időszakban számoltak be, a *jel jelzi.
Ezek a következő gyakoriságok szerint fordultak elő: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100–<1/10); nem gyakori (≥ 1/1000–<1/100); ritka (≥1/10 000–<1/1000); nagyon ritka (<1/10 000), vagy nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek
Gyakori: Vérzés, vérzés okozta anémia*, trombocitopénia, trombocitózis.
Ritka: Eozinofilia*
Ritka: Trombózissal járó immunoallergiás trombocitopénia esetei; néhány esetben a trombózis szövődményeként szervi infarktus vagy végtagi ischaemia jelentkezett (lásd 4.4 pont).

Immunrendszeri betegségek

Gyakori: Allergiás reakció
Ritka: Anafilaxiás/anafilaktoid reakciók, beleértve a sokkot is*

Idegrendszeri betegségek és tünetek
Gyakori: Fejfájás*

Érbetegségek és tünetek
Ritka: Spinális hematóma* (vagy neuraxiális hematóma). Ezek az események változó mértékű neurológiai károsodást eredményeztek, beleértve a tartós vagy maradandó bénulást (lásd 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek
Nagyon gyakori: Májenzimszint-emelkedés (főleg transzaminázok, a normál értékek felső határának >3-szorosa)
Nem gyakori: Hepatocelluláris májkárosodás*, Ritka: Kolesztatikus májkárosodás *

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei
Gyakori: Urtikária, pruritusz, eritéma
Nem gyakori: Bullózus dermatitisz
Ritka: Alopécia*
Ritka: Cutan vasculitis*, általában az injekció helyén elő forduló bőrnekrózis* (ezeket a bőrjelenségeket általában purpura vagy infiltrálódó és fájdalmas eritemotózus plakkok megjelenése előzi meg).
Csomók az injekció beadásának helyén * (gyulladásos csomók, melyek nem enoxaparin-tartalmú cisztikus képződmények). Ezek néhány nap alatt felszívódnak és nem teszik szükségessé a kezelés felfüggesztését.
Nem ismert: Akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP)

A csont- és izomrendszer valamint a kötőszövet betegségei és tünetei
Ritka: Oszteoporózis* hosszú távú (3 hónapnál tovább tartó) kezelést követően

Általános tünetek, és az alkalmazás helyén fellépő reakciók
Gyakori: Az injekció beadásának helyén jelentkező hematóma, fájdalom és egyéb reakciók (például ödéma, vérzés, hiperszenzitivitás, gyulladás, csomó, fájdalom vagy reakció)
Nem gyakori: Lokális irritáció, bőrnekrózis az injekció beadásának helyén

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei
Ritka: Hyperkalaemia*(lásd 4.4 és 4.5 pontok)

A kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzések
Ezek közé tartoztak a súlyos vérzések, amelyeket a betegek mintegy 4,2%-ánál jelentettek (sebészeti beavatkozáson átesett betegek). Ezek közül némelyik halálos kimenetelű volt. A sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél a vérzéses szövődményeket akkor sorolták a súlyos kategóriába, (1) ha a vérzés jelentős klinikai következménnyel járt, vagy ha (2) $\geq$ 2 g/dl hemoglobinszint-csökkenés következett be, illetve 2 vagy több egység vérkészítmény transzfúziója vált szükségessé. A retroperitoneális és intrakraniális vérzéseket mindig a súlyos kategóriába sorolták.
A többi antikoaguláns szerhez hasonlóan, bizonyos kockázati tényezők egyidejű fennállása esetén vérzés jelentkezhet. Ezek közé sorolhatók: vérzésre hajlamosító organikus léziók, invazív beavatkozások vagy egyéb hemosztázisra ható gyógyszerek egyidejű alkalmazása (lásd 4.4 és 4.5 pont).

MedDRA szervrend-szerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek	*Nagyon gyakori:* Vérzés [α] *Ritka:* Retro-peritoneális vérzés	*Gyakori:* Vérzés [α]	*Nagyon gyakori:* Vérzés [α] *Nem gyakori:* Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés	*Gyakori* [b]*:* **Vérzés**	*Gyakori:* Vérzés [α] *Ritka:* Retro-peritoneális vérzés	*Gyakori:* Vérzés [α] *Nem gyakori:* Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés

[α] például hematóma, nem a beadás helyén jelentkező véraláfutás, sebhematóma, hematúria, orrvérzés és emésztőrendszeri vérzés.
[b]: a gyakoriság egy 3526 beteget magában foglaló regiszterrel végzett retrospektív vizsgálaton alapul (lásd 5.1 pont)

Trombocitopénia és trombocitózis (Lásd 4.4 pont: A trombocitaszám monitorozása)

MedDRA szerv-rendszerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek	*Nagyon gyakori:* Trombocitózis [ß] *Gyakori:* Trombocitopénia	*Nem gyakori:* Trombocito-pénia	*Nagyon gyakori:* Trombocitózis [ß] *Gyakori:* Trombocitopénia	*Nem ismert:* Trombocitopénia	*Nem gyakori:* Trombocito-pénia	*Gyakori:* Trombocitózis[ß] Trombocito-pénia *Nagyon ritka:* Immun-allergiás trombocitopénia

[ß] emelkedett vérlemezkeszám: > 400 g/l

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták (lásd 4.2 pont).
A benzil-alkohol intravénás alkalmazása újszülötteknél súlyos nemkívánatos eseményeket és halált okozott (gasping szindróma) (lásd 4.3 pont).
A benzil-alkohol csecsemőknél és legfeljebb 3 éves gyermekeknél is toxikus reakciókat okozhat, a felhalmozódás fokozott kockázata következtében (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Jelek és tünetek

Az enoxaparin-nátrium esetleges túladagolása intravénás, extrakorporális vagy szubkután alkalmazást követően vérzéses szövődményekhez vezethet. *Per os* alkalmazva még nagy adag esetén sem valószínű, hogy az enoxaparin-nátrium felszívódik.

Kezelés

Az antikoaguláns hatás nagymértékben közömbösíthető intravénásan alkalmazott, lassú protamin injekcióval. A protamin adagja a beadott enoxaparin-nátrium mennyiségétől függ, 1 mg protamin 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatását közömbösíti, amennyiben az enoxaparin alkalmazása 8 órán belül történt. Amennyiben több, mint 8 óra telt el az enoxaparin alkalmazása óta, vagy ha úgy határoznak, hogy egy második adag protamin adása szükséges, akkor infúzió formájában 0,5 mg protamin adható minden 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium közömbösítésére. 12 órával az enoxaparin-nátrium injekciót követően nem szükséges a protamint alkalmazni. Azonban még nagy dózisú protaminnal sem közömbösíthető teljesen az enoxaparin anti-Xa aktivitása (legfeljebb 60%-ban) (lásd a protamin sók alkalmazására vonatkozó utasításokat).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antitrombotikus gyógyszerek, heparin csoport. ATC kód: B01A B05

Az Inhixa hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (http://www.ema.europa.eu) érhető el.

Farmakodinámiás hatások

Az enoxaparin alacsony, hozzávetőlegesen 4500 dalton molekulatömegű heparin, amelyben szétválik a standard heparin antitrombotikus és antikoaguláns hatása. A hatóanyag a nátriumsó.

In vitro tisztított rendszerben az enoxaparin-nátriumnak erős anti-Xa aktivitása (körülbelül 100 NE/mg) és gyenge anti-Iia- vagy antitrombin-aktivitása (körülbelül 28 NE/mg) van; ezek aránya 3,6. Ezek az antikoaguláns hatások antitrombin- III (ATIII) által mediáltak és emberben antitrombotikus aktivitást eredményeznek.

Az anti-Xa/Iia aktivitáson túl az enoxaparin-nátrium további antitrombotikus és gyulladásgátló tulajdonságait azonosították egészséges vizsgálati alanyokban és betegekben, valamint nem klinikai modellekben. Ezek közé a tulajdonságok közé sorolható egyéb véralvadási faktorok, mint pl. a VIIa faktor ATIII függő gátlása, az endogén Szöveti Faktor Útvonal Inhibitor (Tissue Factor Pathway Inhibitor; TFPI) felszabadulásának serkentése, valamint a von Willebrand faktor (vWF) vaszkuláris endotélből a vérkeringésbe történő felszabadulásának csökkentése. Ezek a faktorok ismerten hozzájárulnak az enoxaparin-nátrium teljes antitrombotikus hatásához.
Megelőző terápiaként alkalmazva az enoxaparin-nátrium nem módosítja szignifikáns mértékben az aPTI-t. Kuratív terápiaként alkalmazva a maximális hatás elérésekor aPTI a kontroll idő 1,5-2,2-szeresére növekedhet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Vénás tromboembóliás esemény (VTE) megelőzése műtét kapcsán

A VTE kiterjesztett profilaxisa ortopédiai műtétet követően
VTE kiterjesztett profilaxisában végzett kettős vak vizsgálatban, amelyben 179, VTE-vel előzőleg nem kezelt, csípőprotézis-műtéten átesett beteg vett részt, és a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) szubkután enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) szubkután enoxaparin-nátriumot (n=90), vagy placebót (n=89) kaptak. A mélyvénás trombózis (DVT) incidenciája a kiterjesztett profilaxis során szignifikánsan alacsonyabb volt az enoxaparin-nátrium esetében a placebóhoz képest. Nem számoltak be tüdőembólia előfordulásáról, és nem jelentkezett jelentős vérzés.
A hatásosságra vonatkozó adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, szubkután n (%)	Placebo naponta egyszer, szubkután n (%)
Kiterjesztett profilaxisban részesült összes beteg	90 (100)	89 (100)
Összes VTE (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
• Összes DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximális DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*p-érték vs placebo=0,008
#p-érték vs placebo=0,537

Egy másik kettős vak vizsgálatban, amelyet 262, VTE-vel nem érintett, csípőprotézis műtéten átesett beteg részvételével végeztek, és ahol a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) szubkután enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszeri 4000 NE (40 mg) szubkután enoxaparin-nátriumot (n=131), vagy placebót (n=131) kaptak. A VTE incidenciája az első vizsgálathoz hasonlóan szignifikánsan alacsonyabb volt a kiterjesztett profilaxis során az enoxaparin-nátrium csoportban, mint a placebocsoportban mind az összesített VTE (enoxaparin-nátrium: 21 [16%], illetve placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), mind a proximális DVT (enoxaparin-nátrium: 8 [6,1%], illetve placebo: 28 [21,4%]; p=<0,001) tekintetében. A jelentős vérzések tekintetében nem mutatkozott eltérés az enoxaparin-nátriumot és a placebót kapó csoport között.

- *A mélyvénás trombózis (DVT) kiterjesztett profilaxisa onkológiai műtét kapcsán*

Egy kettős vak, multicentrikus vizsgálatban az enoxaparin-nátrium négy hétig, illetve egy hétig alkalmazott profilaktikus adagjának hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze 332 olyan betegnél, akiknél hasi vagy medenceűri daganat eltávolítására elektív műtétet hajtottak végre. A betegek 6–10 napig naponta kaptak enoxaparin-nátriumot (4000 NE (40 mg) szubkután), majd véletlen besorolás alapján újabb 21 napig kaptak enoxaparin-nátriumot, vagy placebót. Kétoldali venográfiát végeztek a 25. és a 31. nap között, illetve korábban, ha a vénás tromboembólia tüneteit észlelték. A betegeket három hónapig követték. A hasi vagy medencei daganat műtétjét követően az négyhetes enoxaparin-nátrium profilaxis szignifikánsan csökkentette a venográfiával kimutatott trombózis incidenciáját az egyhetes enoxaparin-nátrium profilaxishoz képest. A kettős vak fázis végén a vénás tromboembólia előfordulási aránya 12,0% (n=20) volt a placebocsoportban, illetve 4,8% (n=8) az enoxaparin-nátriumot csoportban; p=0,02. Ez a különbség három hónap elteltével is fennállt (13,8% szemben az 5,5%-kal [n=23 versus 9], p=0,01). A vérzés vagy egyéb szövődmények tekintetében nem jelentkeztek különbségek sem a kettős vak, sem a követéses fázisban.

Vénás tromboembólia megelőzése akut belgyógyászati betegség miatt várhatóan csökkent mobilitású betegeknél

Egy kettős vak, multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban naponta egyszer, szubkután alkalmazott enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) és 4000 NE (40 mg) adagját hasonlították össze a placebóval DVT megelőzésében akut betegség miatt korlátozott mobilitású belgyógyászati betegeknél (definíció: a megtett távolság <10 méter ≤3 nap alatt). A vizsgálatban szívelégtelenségben (NYHA III. vagy IV. stádium); akut légzési elégtelenségben, szövődményekkel járó krónikus légzési elégtelenségben, valamint akut fertőzésben vagy akut reumás betegségben szenvedő betegeket vontak be, ha a VTE-nek legalább egy kockázati tényezője is fennállt (≥75 éves életkor, daganat, korábbi VTE, obezitás, visszértágulat, hormonkezelés, valamint krónikus szív- vagy légzési elégtelenség). Összesen 1102 beteget vontak be a vizsgálatba, és 1073 beteg részesült 6–14 napig tartó kezelésben (az átlagos időtartam 7 nap volt). Az enoxaparin-nátrium naponta egyszer 4000 NE (40 mg) szubkután adagja szignifikánsan csökkentette a VTE incidenciáját a placebóhoz képest.
A hatásossági adatok az alábbi táblázatban kerülnek feltüntetésre:

	Enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) naponta egyszer, szubkután n (%)	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, szubkután n (%)	Placebo n (%)
Az összes, akut betegséggel kezelt belgyógyászati beteg	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Összes VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Összes DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximális DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = vénás tromboembóliás események, beleértve a DVT-t, PE-t, valamint a tromboembóliás eredetűnek ítélt halálozást is
* p-érték vs placebo =0,0002

A beválasztást követően körülbelül 3 hónappal a VTE incidenciája szignifikánsan alacsonyabb maradt a 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban.
Az összes vérzés előfordulása 8,6%, a jelentős vérzéseké 1,1% volt a placebocsoportban, 11,7% és 0,3% az enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagjával, valamint 12,6% és 1,7% az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) adagjával.

PE-vel kísért vagy a nélküli DVT kezelése
Egy multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban 900, tüdőembóliával (PE) kísért vagy a nélküli, akut alsó végtagi mélyvénás trombózissal érintett beteget randomizáltak kórházi kezelésre a következők szerint: (i) naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) szubkután enoxaparin-nátrium, (ii) 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután enoxaparin-nátrium vagy (iii) intravénás bolus heparin (5000 NE), amelyet folyamatos infúzió követett (a cél az 55–85 másodperces aPTI elérése volt). Összesen 900 beteget randomizáltak, és valamennyi beteg kapott kezelést. Minden beteg warfarin-nátriumot is kapott (a dózist a protrombin idő alapján módosították, hogy az INR értéke 2,0–3,0 közötti legyen), amelyet az enoxaparin-nátrium vagy a hagyományos heparinterápia megkezdése után 72 órán belül kezdtek meg és 90 napig folytattak. Enoxaparin-nátriumot vagy hagyományos heparinterápiát alkalmaztak legalább 5 napig, illetve mindaddig, amíg a megcélzott warfarin-nátrium INR értéket el nem érték. Mindkét enoxaparin-nátrium kezelési protokoll egyenértékű volt a hagyományos heparinterápiával a kiújuló vénás tromboembolizáció (DVT és/vagy PE) kockázatának csökkentése tekintetében.
A hatásossági adatok az alábbi táblázatban kerülnek feltüntetésre:

	Enoxaparin-nátrium 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) naponta egyszer, szubkután n (%)	Enoxaparin-nátrium 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) naponta kétszer, szubkután n (%)	Heparin aPTI-hez igazított intravénás terápia n (%)
Az összes PE-vel kísért vagy a nélküli DVT-vel kezelt beteg	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Összes VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Csak DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximális DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = vénás tromboembóliás esemény (mély vénás trombózis és/vagy tüdőembólia)
Az összes VTE kezelési különbsége: CI (95%):

- napi egyszeri enoxaparin-nátrium vs heparin (-3,0–3,5)
- 12 óránként alkalmazott enoxaparin-nátrium vs heparin (-4,2–1,7).

Jelentős vérzés 1,7%-ban jelentkezett a napi egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) enoxaparin-nátriumot, 1,3%-ban a napi kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) enoxaparin-nátriumot, valamint 2,1%-ban a heparint alkalmazó csoportban.

A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és a kiújulás megelőzése aktív daganatos betegeknél

A korlátozott számú beteggel végzett klinikai vizsgálatokban a 3–6 hónapig, naponta egyszer vagy kétszer adott enoxaparinnal kezelt betegek esetében, a jelentések alapján a kiújuló VTE aránya hasonlónak mutatkozott a warfarinéhoz.

A való életben észlelt hatékonyságot a VTE-ben és egyéb trombotikus állapotokban szenvedő betegeket magában foglaló nemzetközi RIETE regiszterből származó 4451, tüneteket mutató VTE-ben és aktív daganatos megbetegedésben szenvedő betegből álló kohorszban értékelték. 3526 beteg kapott sc. enoxaparint 6 hónapon át, 925 beteg pedig tinzaparin vagy dalteparin sc. készítményt. A 3526 enoxaparin-kezelésben részesülő beteg közül 891 beteg kezdeti kezelésként és 6 hónapos hosszú távú kezelésként naponta 1,5 mg/ttkg enoxaparint kapott (kizárólag naponta egyszeri kezelés), 1854 betegnél alkalmaztak kezdeti kezelésként és legfeljebb 6 hónapig hosszú távú kezelésként naponta kétszer 1,0 mg/ttkg enoxaparint (kizárólag naponta kétszeri kezelés), és 687 beteg kapott kezdeti kezelésként naponta kétszer 1,0 mg/ttkg enoxaparint, majd legfeljebb 6 hónapig hosszú távú kezelésként naponta egyszer 1,5 mg/ttkg enoxaparint (naponta kétszeri - naponta egyszeri kezelés kombinálva). A kezelés átlagos időtartama a kezelés megváltoztatásáig 17 nap, a medián időtartama pedig 8 nap volt. A két kezelési csoport között nem volt szignifikáns különbség a VTE kiújulási aránya tekintetében (lásd a táblázatot); az enoxaparin megfelelt az előre meghatározott 1,5-ös non-inferioritási kritériumnak (a releváns kovariánsokkal korrigált HR 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). A két kezelési csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a súlyos (halálos vagy nem halálos) vérzés és a teljes halálozás relatív kockázata tekintetében (lásd a táblázatot).

Táblázat. Hatásossági és biztonságossági eredmények a RIETECAT vizsgálatban

Eredmény	**Enoxaparin n=3526**	**Más LMWH n=925**	**Korrigált relatív hazárd enoxaparin/más LMWH [95%-os konfidenciaintervallum]**
VTE kiújulása	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Súlyos vérzés	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Nem súlyos vérzés	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]

Teljes halál	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Az alábbiakban áttekintést adunk a 6 hónapos kezelést befejezők eredményeiről a RIETECAT vizsgálatban alkalmazott kezelési rezsimek szerinti bontásban:

Táblázat. 6 hónapos eredmények a 6 hónapos kezelést befejező betegeknél, a különböző rezsimek szerinti bontásban

Eredmény N (%) (95% CI)	**Enoxapa-rin mindegyik rezsim**	**Enoxaparin mindegyik rezsim**					**Az Európai Unióban engedélyezett LMWH-k**
		Enoxapa-rin naponta egyszer	**Enoxapa-rin naponta kétszer**	**Enoxapa-rin naponta kétszeri adagolás-ról váltás naponta egyszeri adagolá-sra**	**Enoxapa-rin naponta egyszeri adagolás-ról váltás naponta kétszeri adagolá-sra**	**Enoxapa-rin egynél több váltás**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE kiújulása	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%)
Súlyos vérzés (halálos vagy nem halálos)	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%)
Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzések	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%)
Teljes halálozás	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%)
Halálos PE vagy halálos vérzés miatti halálozás	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%)
Minden adat 95%-os CI értékkel							

Instabil angina és nem ST-elevációval járó miokardiális infarktus kezelése

Egy nagy volumenű, multicentrikus vizsgálatba 3171 beteget választottak be, instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus akut fázisában. A betegeket úgy randomizálták, hogy napi egyszer 100-325 mg acetilszalicilsav alkalmazása mellett 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután enoxaparin-nátriumot, vagy nem frakcionált intravénás heparint kaptak az aPTI-hez igazítva. A betegeket minimum 2 napig, maximum 8 napig kellett kórházi kezelésben részesíteni, amíg vagy az állapotuk klinikailag stabilizálódott, vagy revaszkularizációs beavatkozás történt, vagy elbocsátották őket. A betegeket 30 napig követték. A heparinhoz képest az enoxaparin-nátrium szignifikánsan csökkentette az angina pectoris, a miokardiális infarktus és a halál kombinált incidenciáját, amely a 14. napra 19,8%-ról 16,6%-ra csökkent (a relatív kockázat csökkenése 16,2%). A kombinált incidencia csökkenése 30 nap után is fennmaradt (23,3%-ról 19,8%-ra; a relatív kockázat 15%-os csökkenése).

Nem volt szignifikáns különbség a jelentős vérzések tekintetében, noha gyakrabban alakult ki vérzés a szubkután injekció beadási helyén.

ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus kezelése (STEMI)

Egy nagy volumenű multicentrikus vizsgálatban 20 479 fibrinolitikus terápiára alkalmas STEMI beteget randomizáltak vagy enoxaparin-nátrium kezelésre egyszeri 3000 NE (30 mg) intravénás bólusban és azzal egyidőben további 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután injekció formájában, amelyet 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután adagok követtek 12 óránként, vagy intravénásan alkalmazott, az aktivált tromboplasztinidőhöz (aPTI) igazított nem-frakcionált heparin kezelésre 48 órán át. Valamennyi beteg legalább 30 napon keresztül acetilszalicilsav-kezelésben is részesült. Az enoxaparin-nátrium adagolási stratégiáját a súlyos vesekárosodásban szenvedő és a 75 éves vagy idősebb betegek esetén módosították. Az szubkután enoxaparin-nátrium injekciókat a kórházi elbocsátás idejéig, vagy maximum 8 napig (amelyik előbb bekövetkezett) alkalmazták.
4716 perkután koronária intervencióval kezelt beteg kapott vak elrendezés szerinti adjuváns, antitrombotikus vizsgálati gyógyszert. Ebből következően az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő beteg esetén a PCI enoxaparin-nátrium kezelés mellett zajlott (átállás nélkül) a korábbi klinikai vizsgálatokban meghatározott adagolás szerint, pl. nem adtak újabb adagot abban az esetben, ha az utolsó szubkután adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán belül adták be, illetve 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg) enoxaparin-nátrium intravénás bólust alkalmaztak, amennyiben az utolsó szubkután adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be.
Az enoxaparin-nátrium a nem-frakcionált heparinhoz képest 17%-os relatív rizikócsökkenéssel, szignifikánsan csökkentette ($p<0,001$) az elsődleges végpont, a bármely okból bekövetkezett halál vagy az ismételt miokardiális infarktus (összesített végpont) incidenciáját a randomizálást követő első 30 napon belül (9,9% az enoxaparin-nátrium csoportban; 12,0% a nem-frakcionált heparin csoportban).
Az enoxaparin-nátrium kezelés előnyei, melyek számos hatásossági végpontban megnyilvánultak, a 48. órában jelentkeztek, amikor az ismételt miokardiális infarktus relatív kockázatának 35%-os csökkenését észlelték a nem-frakcionált heparint alkalmazó csoporthoz képest ($p<0,001$).
Az enoxaparin-nátrium kedvező hatása az elsődleges végpont tekintetében egységesen megmutatkozott valamennyi kulcsfontosságú alcsoportban, így az életkor, a nem, az infarktus lokalizációja, az anamnézisben szereplő cukorbetegség, az anamnézisben szereplő miokardiális infarktus, az alkalmazott fibrinolitikum típusa és a vizsgálati gyógyszer alkalmazásáig eltelt idő vonatkozásában.
Az enoxaparin-nátrium kezelés hatása szignifikánsan kedvezőbb volt a nem-frakcionált heparinhoz viszonyítva a randomizációt követő 30 napon belül a PCI-vel kezelt (23%-os relatív rizikócsökkenés) vagy a csak gyógyszeres kezelésben részesült betegek esetén (15%-os relatív rizikócsökkenés, $p=0,27$ az interakcióra).
Az összetett végpont (halál, újabb miokardiális infarktus vagy koponyaűri vérzés a 30. napig) aránya (a nettó klinikai előny mérőszáma) szignifikánsan ritkábban következett be ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (10,1%) a heparincsoporttal összehasonlítva (12,2%), ami a relatív kockázat 17%-os csökkenését jelenti az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülők javára.
A jelentős vérzés incidenciája a 30 napon szignifikánsan magasabb volt ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (2,1%), mint a heparincsoportban (1,4%). A gyomor-bélrendszeri vérzés incidenciája magasabb volt az enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban (0,5%), mint a heparincsoportban (0,1%), míg a koponyaűri vérzés incidenciája hasonló volt mindkét csoportban (enoxaparin-nátriummal 0,8%, heparinnal 0,7%).
Az enoxaparin-nátrium kezelés első 30 napja során megfigyelt elsődleges végpontra gyakorolt kedvező hatása fennmaradt a 12 hónapos követési periódus alatt.

Májkárosodás

Irodalmi adatok alapján a májcirrózisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B-C stádium) az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) dózisban alkalmazva biztonságosnak és hatásosnak tűnik a véna portae-trombózis megelőzésében, azonban figyelembe kell venni, hogy a közölt vizsgálatoknak korlátai lehetnek. Májkárosodásban szenvedő betegek esetében óvatosan kell eljárni a vérzés fokozott

kockázatának lehetősége miatt (lásd 4.4 pont). Májcirrózisban szenvedő betegek esetében (Child-Pugh A, B vagy C stádium) nem végeztek formális dóziskereső klinikai vizsgálatokat.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános jellemzők

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikai paramétereit elsősorban a plazma anti-Xa, valamint az anti-IIa aktivitásának időbeli változása alapján tanulmányozták a javasolt dózistartományokban, egyszeri és ismételt szubkután alkalmazást, illetve az egyszeri intravénás beadást követően. Az anti-Xa és az anti-IIa farmakokinetikai aktivitások mennyiségi meghatározására validált amidolitikus módszerekkel került sor.

Felszívódás

Az enoxaparin-nátrium abszolút biohasznosulása szubkután injekció után az anti-Xa aktivitás szerint közel 100%.

Különféle adagokat, gyógyszerformákat és adagolási rendeket lehet alkalmazni:
Az átlagos maximális plazma anti-Xa aktivitás a szubkután injekció után 3–5 órával figyelhető meg és 2000 NE, 4000 NE, 100 NE/ttkg és 150 NE/ttkg (20 mg, 40 mg, 1 mg/ttkg és 1,5 mg/ttkg) adagban történő egyszeri szubkután adagolás után az anti Xa aktivitás körülbelül eléri a 0,2, 0,4, 1,0 illetve 1,3 anti-Xa NE/ml-t.

3000 NE (30 mg) intravénás bolus, majd közvetlenül utána 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután adagolás hatására a kiindulási maximális anti-Xa szint 1,16 NE/ml-nek adódott (n=16), az átlagos expozíció pedig a dinamikus egyensúlyi szint 88%-ának felelt meg. A dinamikus egyensúlyi állapot a kezelés második napján áll be.

Ismételt szubkután alkalmazással, napi egyszeri 4000 NE (40 mg) és napi egyszeri 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) protokollok mellett egészséges önkénteseknél a dinamikus egyensúlyi állapot a 2. napon állt be, az átlagos expozíciós arány hozzávetőlegesen 15%-kal magasabb volt, mint egy egyszeri adagolást követően. A napi kétszeri 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután protokollal a dinamikus egyensúlyi állapot a 3–4. napon áll be; az átlag expozíció körülbelül 65%-kal magasabb, mint egyszeri adagolást követően, az anti-Xa aktivitási szint középértékének maximuma és mélypontja körülbelül 1,2 illetve 0,52 NE/ml.

Az injekció térfogata és dóziskoncentrációja a 100–200 mg/ml tartományban nem befolyásolja a farmakokinetikai paramétereket egészséges önkénteseknél.
Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája a javasolt dózistartományokban lineárisnak mutatkozik.
Az egyéni betegeken belüli és betegek közti variabilitás kismértékű. Ismételt szubkután alkalmazást követően nem jelentkezik akkumuláció.

A plazma anti-IIa aktivitása szubkután alkalmazást követően hozzávetőlegesen tízszer alacsonyabb, mint az anti-Xa aktivitás. Az anti-IIa aktivitási szint átlagának maximuma hozzávetőlegesen 3-4 órával az szubkután injekciót követően figyeltek meg, ami naponta kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) és naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) ismételt alkalmazása után 0,13 NE/ml, illetve 0,19 NE/ml értékeket ér el.

Eloszlás

Az enoxaparin-nátrium anti-Xa aktivitás tényleges megoszlási térfogata körülbelül 4,3 liter, és megközelíti a vértérfogatot.

Biotranszformáció

Az enoxaparin-nátrium elsősorban a májban metabolizálódik deszulfatációval és/vagy depolimerizációval, kisebb molekulasúlyú részekre, és ezzel együtt a biológiai hatékonyság nagyban csökken.

Elimináció

Az enoxaparin-nátrium lassan kiürülő anyag, 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) 6 órás intravénás infúziót követően az átlagos anti-Xa plazmaclearance 0,74 l/h.
Az elimináció monofázisosnak tűnik, a felezési idő körülbelül az egyszeri szubkután dózis utáni 5 órától az ismételt adagolást követő 7 óráig terjed.
Az aktív fragmentumok veseclearance-e a beadott adag hozzávetőlegesen 10%-ának felel meg, az aktív és nem aktív fragmentumok vesén keresztüli teljes kiürülése pedig a dózis 40%-át teszi ki.

Különleges betegcsoportok

Idősek
Egy populációs szintű farmakokinetikai elemzés eredményei alapján az enoxaparin-nátrium kinetikai profilja időseknél normál vesefunkció esetén nem tér el a fiatalabbakétól Mivel azonban a vesefunkció az életkor előrehaladtával beszűkül, idős betegeknél csökkenhet az enoxaparin-nátrium eliminációja (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás
Egy vizsgálatban, amelyben előrehaladott cirrózisban szenvedő betegeket kezeltek napi egyszeri 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal, a maximális anti-Xa aktivitás csökkenése a májkárosodás súlyosságának mértékével függött össze (Child–Pugh stádiumok szerint), amit elsősorban annak tulajdonítottak, hogy a májkárosodásban szenvedő betegeknél az ATIII-szint a csökkent ATIII szintézis következtében alacsonyabb.

Vesekárosodás
Az anti-Xa plazmaclearance és a kreatinin-clearance között lineáris kapcsolat figyelhető meg dinamikus egyensúlyi állapotban, ami arra utal, hogy vesekárosodás esetén a betegekben csökken az enoxaparin-nátrium clearance-e. Közepes (kreatinin-clearance 30–50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50–80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetében napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt szubkután adagolása mellett kis mértékben növekszik az anti-XA expozíció, amelyet az AUC értéke jellemez dinamikus egyensúlyi állapotban. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/perc) napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt szubkután adagolása mellett az AUC-érték szignifikánsan, átlagosan 65%-kal emelkedik dinamikus egyensúlyi állapotban (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hemodialízis
Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája hasonlónak tűnt a kontrollcsoportban tapasztalthoz egyszeri 25 NE, 50 NE, vagy 100 NE/ttkg (0,25, 0,50 vagy 1,0 mg/ttkg) intravénás dózis alkalmazását követően, ugyanakkor a kontrollcsoporthoz képest kétszer magasabb AUC-értéket mértek.

Testtömeg
Napi egyszeri 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) ismételt szubkután adását követően az anti-Xa aktivitás átlagos AUC értéke alig volt magasabb dinamikus egyensúlyi állapotban elhízott egészséges önkénteseknél (BMI 30-48 ttkg/m^2), mint a nem obez kontrollok körében, míg a maximális plazma anti-Xa aktivitás nem emelkedett. Az obez, szubkután adagolásban részesülő betegeknél a testtömeghez viszonyított clearance alacsonyabb volt.

Amikor az adagolást nem a testtömeghez igazították, egyszeri 4000 NE (40 mg) szubkután dózist követően az anti-Xa expozíció 52%-kal volt magasabb a kis testtömegű (<45 ttkg-os) nők és 27%-kal volt magasabb kis testtömegű (<57 ttkg-os) férfiak esetében, mint a normál testtömegű alanyoknál (lásd 4.4 pont).

Farmakokinetikai interakciók:

Nem észleltek farmakokinetikai interakciót az enoxaparin és az azzal párhozamosan alkalmazott trombolitikumok között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatásán kívül nem tapasztaltak nemkívánatos reakciókat patkányokon és kutyákon szubkután adott 15 mg/ttkg/nap adaggal 13 héten át, illetve patkányokon és majmokon szubkután és intravénás adott 10 mg/ttkg/nap adaggal 26 héten át.
Az enoxaparin nem bizonyult mutagénnek *in vitro* vizsgálatokban, beleértve az Ames-tesztet, egér limfóma-mutációs tesztet, humán limfocita-aberráció vizsgálatot, és in vitro patkány csontvelőkromoszóma-aberrációs tesztet.

Vemhes patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatokban a szubkután alkalmazott enoxaparin-nátrium 30 mg/ttkg/nap adagig nem mutatott semmilyen teratogén vagy fötotoxikus hatást. Az enoxaparin nem befolyásolta a fertilitást és a reproduktív képességet a hím és nőstény patkányokon, szubkután alkalmazott 20 mg/ttkg/nap adagokig.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Benzil-alkohol
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Sc. injekció

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén):

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Első felbontás után

Elkészítés után a gyógyszer 25 °C hőmérsékleten tárolva 28 napon át őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását.
Mikrobiológiai okokból felbontás után a gyógyszer 25 °C hőmérsékleten legfeljebb 28 napig tárolható. A felbontás utáni egyéb tárolási idő alkalmazása a felhasználó felelőssége.

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal való hígítás után

Elkészítés után a gyógyszer 25 °C hőmérsékleten tárolva 8 órán át őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását.
Mikrobiológiai okokból a gyógyszert azonnal fel kell használni, kivéve, ha a hígítási módszer kizárja a mikrobiológiai szennyeződést. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználó felelős az elkészített oldat tárolási idejére és a tárolási körülményekre vonatkozó előírások betartásáért.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!
A gyógyszer felbontása és hígítása után érvényes tárolási körülményeket lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

5 ml oldat injekciós gumidugóval és szürke alumínium-műanyag kupakkal lezárt, tiszta, színtelen, I-es típusú üvegből készült injekciós üvegben, kartondobozban.

Kiszerelés: 5 db 5 ml oldatot tartalmazó injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az enoxaparin-nátrium biztonságosan beadható 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldatos injekcióval (lásd 4.2 pont).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)1077 XV Amszterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1132/072

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 15/09/2016
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 26/08/2021

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 100 000 NE (1000 mg)/10 ml oldatos injekció többadagos tartályban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Mindegyik injekciós üveg 100 000 NE anti-Xa aktivitású enoxaparin-nátriumot tartalmaz (amely megfelel 1000 mg-nak) 10,0 ml vizes oldatban.

10 000 NE (100 mg) enoxaparin-nátrium milliliterenként.

Az enoxaparin-nátrium biológiai eredetű anyag, sertés bélnyálkahártyából származó heparin-benzil-észter lúgos depolimerizációjával állítják elő.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Benzil-alkohol (150 mg / 10,0 ml)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció

Tiszta, színtelen-halványsárga oldat

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Inhixa felnőttek számára javallt:

- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén, különös tekintettel az ortopédiai és általános sebészetre, beleértve a daganatok műtéti eltávolítását is.
- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére akut betegségben (pl. akut szívelégtelenség, légzési elégtelenség, súlyos fertőzések vagy rheumás megbetegedések) szenvedő belgyógyászati betegeknél, valamint a mobilitás korlátozása esetén, ami a vénás tromboembóliás szövődmény (VTE) fokozott kockázatával jár
- Mélyvénás trombózis (DVT) valamint tüdőembólia (PE) kezelésére, kivéve a valószínűleg trombolitikus kezelést vagy sebészeti beavatkozást igénylő tüdőembóliát.
- A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és a kiújulás megelőzése aktív daganatos betegeknél.
- Hemodialízis során a trombusképződés megelőzésére az extrakorporális keringésben.
- Akut koronária szindrómában:
  - Instabil angina és ST-elevációval nem járó akut miokardiális infarktus kezelése (NSTEMI), orális acetilszalicilsavval kombinálva.
  - ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus (STEMI) kezelésére, beleértve a gyógyszeres kezelésre szoruló vagy későbbi perkután koronária intervenciót (PCI) igénylő betegeket is.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén
A tromboembóliás szövődmény kialakulásának kockázata egyénileg felbecsülhető validált, kockázatbesorolási modell alapján.

- A tromboembólia szempontjából közepes rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 2000 NE (20 mg) naponta egy alkalommal szubkután injekció formájában. A sebészeti beavatkozás előtt (2 órával a műtétet megelőzően) beadott 2000 NE (20 mg) enoxaparin-nátrium hatásosnak és biztonságosnak bizonyult közepes kockázatú műtéti beavatkozás esetén.
  A közepes kockázatú betegeknél az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama minimum 7-10 nap, függetlenült a klinikai állapot (pl. mobilitás) alakulásától. A profilaktikus kezelést mindaddig folytatni kell, amíg a beteg mobilitása jelentősen korlátozott.
- A tromboembólia szempontjából nagy rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután injekció formájában, amit lehetőleg a műtét előtt 12 órával kell elkezdeni. Amennyiben a műtét előtti 12 óránál korábban van szükség az enoxaparin-nátrium profilaktikus alkalmazására (pl. ortopéd sebészeti beavatkozásra váró magas rizikójú beteg esetében), az utolsó injekciót a műtét előtt legalább 12 órával kell beadni, és a kezelést a műtétet után 12 órával kell folytatni.
  - Nagyobb ortopéd sebészeti beavatkozáson áteső betegeknél kiterjesztett, legalább 5 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.
  - Hasi vagy kismedencei daganat műtéti eltávolításán áteső, vénás tromboembólia (VTE) szempontjából nagy rizikójú betegeknek meghosszabbított, legalább 4 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése belgyógyászati betegeknél
Az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal sc. injekció formájában.
Az enoxaparin-nátrium kezelést legalább 6-14 napig kell folytatni a klinikai állapot javulásától (pl. mobilitás) függetlenül. A 14 napnál tovább tartó kezelés előnyét nem igazolták.

Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése
Az enoxaparin-nátrium szubkután injekcióban adható naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) adagban, vagy naponta kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) adagban.
Az adagolást az orvosnak minden egyes beteg esetében egyénileg kell megállapítania, beleértve a tromboembólia és a vérzés kockázatának értékelését is. A naponta egyszer adandó 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) adagolási sémát szövődménymentes esetekben, a VTE kiújulásának szempontjából alacsony rizikójú betegnél kell alkalmazni. A naponta kétszer adandó 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) adagolási sémát kell alkalmazni minden más beteg esetében, például túlsúlyosaknál, a tünetekkel járó tüdőembóliában szenvedőknél, tumoros betegeknél, a visszatérő VTE-ben vagy proximális (*vena iliaca*) trombózisban szenvedő betegeknél.

Az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama átlagosan 10 nap. Orális antikoaguláns kezelést a megfelelő időpontban kell elkezdeni (lásd a „Váltás enoxaparin-kezelésről orális antikoagulánsra” alcímet a 4.2 pont végén).

A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és kiújulásának megelőzése során aktív daganatos betegeknél az orvosoknak gondosan értékelniük kell a tromboembólia és vérzés előfordulásának egyéni kockázatát.
Az ajánlott adag 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) naponta kétszer sc. injekció formájában 5-10 napig, majd ezt követően naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) sc. injekció formájában 6 hónapig. A folyamatos véralvadásgátló kezelés előnyeit 6 hónapos kezelés után újra kell értékelni.

Hemodialízis során trombusképződés megelőzésére

Az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg).
Vérzés szempontjából nagy rizikójú betegeknél az adagot 50 NE/ttkg (0,5 mg/ttkg)-ra kell csökkenteni kettős vaszkuláris bemenet esetén, vagy 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg)-ra egyszeres vaszkuláris bemenet esetén.

Hemodialízis során az enoxaparin-nátriumot a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a dialízis kezdetén. A fenti dózis általában 4 órás kezeléshez elegendő; amennyiben fibringyűrűk képződnének – például az átlagosnál hosszabb kezelés után, további 50–100 NE/ttkg (0,5–1 mg/ttkg) adagot lehet beadni.

Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegekről, akiknél az enoxaparin-nátriumot megelőzésre vagy kezelésre alkalmazták, vagy azt hemodialízis közben adták be.

Akut koronária szindróma: instabil angina és NSTEMI kezelése és akut STEMI kezelése

- Instabil angina és NSTEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) 12 óránként szubkután injekció formájában, egyidejű thrombocytaaggregáció-gátló kezeléssel. A kezelést a klinikai állapot stabilizálódásáig, de minimum 2 napig kell folytatni. A kezelés átlagos időtartama 2–8 nap.
  Amennyiben nem ellenjavallt, acetilszalicilsav alkalmazása javasolt valamennyi betegnél, *per os* adott 150–300 mg telítő adaggal (acetilszalicilsavval még nem kezelt betegeknél), majd a kezelési stratégiától függetlenül hosszú távon 75–325 mg/nap fenntartó adaggal.

- Akut STEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja egyszeri intravénás bolus 3000 NE (30 mg) adagban plusz szubkután egyetlen 100 NE/ttkg-os adag, amelyet további 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután adagok követnek 12 óránként (az első két szubkután adag egyenként nem haladhatja meg a 10 000 NE [100 mg-ot]). Ezzel párhuzamosan megfelelő thrombocytaaggregáció kezelést, pl. *per os* acetilszalicilsav adását kell elkezdeni (75-325 mg napi egyszeri adaggal), hacsak nem ellenjavallt. Az enoxaparin-kezelést 8 napig, vagy (ha az ennél korábban bekövetkezik) a kórházi elbocsátás időpontjáig kell fenntartani. Amikor trombolitikummal együtt alkalmazzák (fibrinspecifikus vagy nem fibrinspecifikus), az enoxaparint a fibrinolitikus terápia megkezdése előtti 15. perc és a megkezdése utáni 30. perc közötti intervallumban kell beadni.
  - A 75 éves és idősebb betegekre vonatkozó dózist lásd az „Idősek” bekezdésben.
  - Perkután koronária intervencióban (PCI) részesülő betegek esetén, amennyiben az utolsó enoxaparin-nátrium szubkután injekció beadása a ballon felfújását megelőző 8 órán belül történt, nem szükséges újabb adag alkalmazása. Amennyiben az utolsó szubkután injekciót a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be, egyszeri intravénás bólusban 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg) enoxaparin-nátrium alkalmazandó.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők
Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nem állnak rendelkezésre adatok.

Idősek
A STEMI kivételével egyetlen javallat esetében sem szükséges az adag módosítása az időseknél, kivéve a vesekárosodásban szenvedő betegeket (lásd később, a „Vesekárosodás” alcím alatt és a 4.4 pontban).
Akut STEMI esetén a 75 éves és idősebb betegek kezelése esetén tilos kezdeti intravénás bólus injekciót alkalmazni. A kezelést 12 óránként alkalmazott 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg) szubkután adaggal kell kezdeni (az első két szubkután adag egyenként nem haladhatja meg a 7500 NE-t (75 mg-ot). A további szubkután injekciók adagja 75 NE/ttkg (0,75 mg/ttkg).
A vesekárosodásban szenvedő idős betegekre vonatkozó dózist lásd később a „Vesekárosodás” cím alatt és a 4.4 pontban.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.1 és 5.2 pontok), ezért ilyen betegek esetében óvatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás (lásd 4.4 és 5.2 pontok)
- Súlyos vesekárosodás
- Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Adagolási táblázat súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance [15-30] ml/perc) esetén:

Indikáció	Adagolás
Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése	2000 NE (20 mg) szubkután naponta egyszer
Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután naponta egyszer
A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) sc. naponta egyszer
Instabil angina és NSTEMI kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután naponta egyszer
Akut STEMI kezelése (75 év alatti betegek)	1 × 3000 NE (30 mg) intravénás bólus, plusz 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután, majd 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután 24 óránként
Akut STEMI kezelése (75 év feletti betegek)	Nincs kezdeti intravénás bólus, 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután, majd 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután 24 óránként

A javasolt adagmódosítások nem vonatkoznak a hemodialízis során történő alkalmazásra.

- *Közepes és enyhe fokú vesekárosodás*

Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazva nem szükséges az adag módosítása, azonban gondos klinikai ellenőrzés ajánlott.

Az Inhixa többadagos injekciós üveg benzil-alkoholt tartalmaz, és újszülöttek és koraszülött csecsemők esetében nem alkalmazható (lásd 4.3 pont).

Az alkalmazás módja
Az Inhixa intramuszkuláris alkalmazása nem javallt, és ilyen módon nem adható.

Műtéti beavatkozást követő vénás tromboembóliás szövődmény profilaxisa, DVT és PE kezelése, aktív daganatos betegeknél a DVT és PE hosszú távú kezelésére, instabil angina és NSTEMI kezelése esetén az enoxaparin-nátrium kizárólag szubkután injekció formájában adható.
- Akut STEMI indikációban a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, amelyet azonnal szubkután injekció követ.
- Hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére a dializáló kör artériás szárába adandó.

A többadagos injekciós üvegek használatához tuberkulin fecskendő vagy ezzel egyenértékű mérőfecskendő alkalmazása javasolt a megfelelő mennyiségű gyógyszeradag felszívásához.

A sc. injekció beadásának módja:

Az injekciót lehetőleg fekvő betegnek kell beadni. Az enoxaparin-nátriumot mély sc. injekcióként kell alkalmazni.

Előretöltött fecskendő használata esetén beadás előtt nem kell a levegőbuborékot eltávolítani a fecskendőből a gyógyszervesztés elkerülése érdekében. Ha a beadandó gyógyszermennyiséget a beteg testtömege alapján kell meghatározni, a kívánt mennyiség eléréséhez a beosztással ellátott, előretöltött fecskendőket kell használni. A fölösleges mennyiséget az injekció beadása előtt el kell távolítani. Bizonyos esetekben az adagot az előretöltött fecskendő beosztásával nem lehet pontosan beállítani, ilyenkor a beadandó térfogatot a hozzá közelebb eső beosztáshoz kell igazítani.

Az adagokat felváltva a hasfal bal, illetve a jobb anterolaterális vagy poszterolaterális régiójába adjuk.

Az injekciós tűt annak teljes hosszában kell beszúrni a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell. A beadás után az injekció helyét nem szabad dörzsölni.

Iv.(bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén)

Akut STEMI esetén a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, melyet azonnal szubkután injekció követ.
Az intravénás injekcióhoz a többadagos injekciós üveg, és az előretöltött fecskendő egyaránt felhasználható.
Az enoxaparin-nátrium injekciót intravénásan kell alkalmazni. Nem szabad egyéb gyógyszerekkel keverni vagy együtt adni. Annak érdekében, hogy az enoxaparin-nátrium egyéb gyógyszerekkel a beadás során ne keveredjen, a biztosított vénát az enoxaparin-nátrium intravénás bólusának beadása előtt és után megfelelő mennyiségű 9 mg/m-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal át kell mosni. Az enoxaparin-nátrium biztonságosan beadható 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal.

- *Kezdő 3000 NE (30 mg) bólus*

A kezdő 3000 NE (30 mg) bólus beadásához az enoxaparin-nátrium mennyiségének méréséhez beosztással ellátott előretöltött fecskendő alkalmazásakor a felesleges mennyiséget el kell távolítani oly módon, hogy a fecskendőben kizárólag a 3000 NE (30 mg) beadandó adag maradjon. Ezt követően a 3000 NE (30 mg) adag közvetlenül injektálható a vénába.

- *Kiegészítő bólus PCI esetén, amennyiben az utolsó szubkután alkalmazás több mint 8 órával a ballon felfújása előtt történt.*

Perkután koronária intervencióval (PCI) kezelt betegeknél további egyszeri 30 NE/ttkg-os (0,3 mg/ttkg) adagot kell alkalmazni, ha az utolsó szubkután alkalmazás a ballon felfújását megelőző 8 órán túl történt.

A beadandó kis mennyiségű adag pontos kiméréséhez a gyógyszert javasolt 300 NE/ml (3 mg/ml)-re hígítani.
A 300 NE/ml (3 mg/ml) oldat eléréséhez egy 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendőt, és egy 50 ml-es infúziós tasakot (azaz vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót, vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldatot) kell felhasználni a következők szerint:
Az infúziós tasakból egy fecskendő segítségével 30 ml folyadékot el kell távolítani, és ezt meg kell semmisíteni. A 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendő teljes hatóanyagmennyiségét be kell fecskendezni be az infúziós tasakban maradt 20 ml folyadékba. Óvatosan össze kell rázni a tasak tartalmát. A hígított oldatból egy fecskendő segítségével fel kell szívni a vénásan alkalmazni kívánt adagot.
A hígított oldatból beadandó mennyiség kiszámításához a következő képletet kell alkalmazni: [hígított oldat mennyisége (ml) = beteg testtömege (ttkg) x 0,1], vagy az alábbi táblázat szerint kell eljárni. A hígított oldat elkészítése közvetlenül a felhasználás előtt javasolt.

Intravénás infúzióban beadandó mennyiség a 300 NE/ml (3 mg/ml) koncentrációra történt hígítást követően

Testtömeg	Szükséges adag 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg)		A végső 300 NE (3 mg)/ml koncentrációjú hígításból beadandó mennyiség
[ttkg]	NE	[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

Artériás szárba adagolt injekció

Az enoxaparin-nátrium injekciót a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a trombusképződés megelőzésére az extracorporalis rendszerben.

Váltás enoxaparin-nátriumról orális antikoagulánsra

Váltás az enoxaparin-nátrium és K-vitamin antagonisták (Vitamin K antagonist-VKA) között
Fokozott klinikai monitorozás és laboratóriumi vizsgálatok végzése [prothrombin idő meghatározása Nemzetközi Normalizált Ráta (International Normalised Ratio =INR) alapján] szükséges a VKA hatásának követése érdekében.
Mivel a VKA maximális hatását bizonyos idő eltelte után fejti ki, az enoxaparin-nátrium kezelést változatlan dózisban addig kell folytatni, amíg az INR érték az indikációnak megfelelő terápiás tartományban marad két egymást követő vizsgálatban során.
A VKA kezelésben részesülő betegeknél, a VKA szedését abba kell hagyni, és az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor az INR érték a terápiás tartomány alá esik.

Váltás enoxaparin-nátrium és közvetlenül szájon át alkalmazandó antikoaguláns (direct oral anticoagulant-DOAC) között

Az enoxaparin-nátriummal kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium leállítása után a DOAC adagolását 0–2 órával előbb kezdjük meg, mint esedékes lenne a következő enoxaparin-nátrium adag. Ez megfelel a DOAC alkalmazási előírásának.
DOAC-vel kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor a DOAC soron következő adagját venné be a beteg.

Epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció során történő alkalmazás

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a neurológiai státusz körültekintő ellenőrzése szükséges az esetleges neuraxiális haematomák kialakulásának kockázatát illetően. (lásd 4.4 pont).

- *Megelőzés esetén alkalmazott dózisok*

A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium megelőzésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 12 órának kell eltelnie.
Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 12 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.
Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 24 óra kihagyása.
Neuraxiális anesztéziával a 2 órás preoperatív enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagolás megkezdése nem kompatibilis.

- *Kezelésre alkalmazott dózisok*

A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium kezelésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 24 órának kell eltelnie (lásd továbbá a 4.3 pontot).
Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 24 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.
Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 48 óra kihagyása.
Azoknál a betegeknél, akik az enoxaparin-nátriumot naponta két részletben kapják (tehát 75 NE/ttkg [0,75 mg/ttkg] napi 2-szer vagy 100 NE/ttkg [1 mg/kg] napi 2-szer, a második enoxaparin-nátrium adagot ki kell hagyni annak érdekében, hogy a katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig elegendő idő teljen el.

Az anti-Xa-szintek ezekben az időpontokban még mindig mérhetők, és a neuraxiális hematóma elkerülése késleltetett behelyezés/eltávolítás esetén sem garantált.
Hasonlóképpen, legalább 4 órának kell eltelnie az enoxaparin-nátrium következő dózisának beadása előtt a spinális/epidurális lumbálpunkció vagy a katéter eltávolítását követően az előny-kockázat mérlegelése alapján, figyelembe véve mind a trombózis, mind a vérzés kialakulásának kockázatát az adott beavatkozással, és a betegnél fennálló kockázati tényezőkkel összefüggésében.

4.3 Ellenjavallatok

Az enoxaparin-nátrium ellenjavallt az alábbi kórképekben:

- Enoxaparin-nátriummal, heparinnal vagy származékaival – ideértve a többi kis molekulatömegű heparinokat (LMWH) – benzil-alkohollal vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely egyéb segédanyagával szemben fennálló túlérzékenység;
- Immun-mediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán; vagy keringő antitestek jelenléte (lásd 4.4 pont);
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés és haemorrhagia nagyfokú kockázatával járó állapotok, ideértve a közelmúltban lezajlott haemorrhagiás stroke-ot, gasztrointesztinális fekélyt, vérzés nagyfokú kockázatával járó rosszindulatú daganatok jelenlétét, közelmúltban végzett agy-, gerinc vagy szemészeti műtétet, ismert vagy feltételezett nyelőcsővarixokat, arteriovenosus malformációkat, éraneurizmákat, illetve a nagyobb intraspinális vagy intracerebrális vaszkuláris deformitásokat;

- Spinális vagy epidurális anesztézia vagy helyi-regionális érzéstelenítés, amennyiben az enoxaparin-nátriumot az előző 24 óra folyamán alkalmazták (lásd 4.4 pont).

Benzil-alkohol tartalma miatt (lásd 6.1 pont) az enoxaparin-nátrium többadagos injekció készítmény nem adható újszülötteknek és koraszülött csecsemőknek (lásd 4.4 és 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

Az LMWH-k biológiai gyógyszerek. A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Általános megjegyzések

Az enoxaparin-nátrium nem váltható fel (egységre azonos mennyiségben) más kis molekulatömegű heparinokkal (LMWH). Ezek a termékek eltérnek a gyártási folyamatuk, molekulasúlyuk, specifikus anti-Xa- és anti-IIa-aktivitásuk, egységeik, adagolásuk, továbbá klinikai hatékonyságuk és biztonságosságuk szempontjából. Ez farmakokinetikai és ezzel összefüggő biológiai aktivitásbeli különbségeket eredményez (pl. antitrombin-hatás és trombocita-interakciók). Ezért alkalmazásukkor különös figyelem szükséges, és minden egyes készítmény esetében elengedhetetlen a saját alkalmazási előírásuk utasításainak betartása.

HIT az anamnézisben (> 100 nap)

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása ellenjavallt az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán szereplő immunmediált HIT vagy a vérben kimutatható antitestek jelenléte esetén (lásd 4.3 pont). Keringő antitestek még néhány év elteltével is jelen lehetnek a szervezetben.
Különös óvatossággal kell eljárni az enoxaparin-nátrium alkalmazásakor olyan betegek esetén, akiknél a kórtörténetben 100 napon túli HIT szerepel keringő antitestek jelenléte nélkül. Az enoxaparin-nátrium ilyen esetekben történő alkalmazásáról kizárólag az előny/kockázat gondos mérlegelése, és egyéb alternatív nem heparin terápiák (pl. danaparoid-nátrium vagy lepirudin) megfontolását követően lehet dönteni.

A trombocitaszám monitorozása

A 80 G/l alatti trombocitaszámú daganatos betegeknél a véralvadásgátló kezelés egyedi alapon mérlegelendő, és szoros monitorozás javasolt.

Az antitestmediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) kockázata szintén fennáll a kis molekulatömegű heparinoknál. Ha trombocitopénia lép fel, akkor az általában az enoxaparin-nátrium kezelés megkezdését követő 5. és 21. nap között jelentkezik.
A HIT kockázata nagyobb a posztoperatív betegek esetében, különösen szívműtétet követően, illetve daganatos betegeknél.
Ezért szükséges a trombocitaszám ellenőrzése az enoxaparin-kezelés elkezdése előtt, majd rendszeresen a kezelés időtartama alatt.
Amennyiben a klinikai tünetek HIT-re utalnak (artériás és/vagy vénás tromboembólia bármilyen új epizódja, az injekció beadásának helyén fellépő bármilyen fájdalmas bőrelváltozás, a kezelés során fellépő bármilyen allergiás vagy anafilaktoid reakció), a trombocitaszámot ellenőrizni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ilyen tünetek előfordulhatnak, és észlelésük esetén értesítsék háziorvosukat.
A gyakorlatban, amennyiben megerősítést nyer a trombocitaszám jelentős csökkenése (a kezdeti érték 30-50%-a), az enoxaparin-nátrium kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget egyéb alternatív, nem heparin típusú antikoaguláns kezelésre kell átállítani.

Vérzések

A többi véralvadásgátlóhoz hasonlóan, az enoxaparin-kezelés során is bárhol a szervezetben kialakulhat vérzés. Kialakulásakor fel kell deríteni a vérzés helyét, és megfelelő kezelést kell alkalmazni.
Az enoxaparin-nátriumot – a többi antikoaguláns kezeléssel megegyezően–óvatosan kell alkalmazni a fokozott vérzési veszéllyel járó állapotokban, mint pl.

- a haemostasis zavara,
- peptikus fekély az anamnézisben,
- a közelmúltban zajlott ischaemiás stroke,
- súlyos artériás hipertónia,
- a közelmúltban keletkezett diabéteszes retinopátia,
- idegsebészeti beavatkozás vagy szemműtét a közelmúltban,
- a hemosztázisra ható gyógyszerek párhuzamos alkalmazása (ld. 4.5 pont),

Laboratóriumi vizsgálatok

A vénás tromboembólia megelőzésére alkalmazott enoxaparin dózis nem befolyásolja szignifikánsan a vérzési időt, az alvadási paramétereket, és nem hat a trombocitaaggregációra, illetve a fibrinogén-trombocita kötődésre sem.
Magasabb dózisok esetén előfordulhat az aktivált parciális tromboplasztinidő (aPTI) és az aktivált alvadási idő (aCT) növekedése. Az aPTI és az aCT növekedése nem mutat lineáris összefüggést az enoxaparin antitrombotikus hatásának fokozódásával és ezért nem alkalmas az enoxaparin hatásának követésére.

Spinális/epidurális anaesthesia vagy lumbálpunkció

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció nem hajtható végre az enoxaparin-nátrium terápiás adagjainak alkalmazását követő 24 órán belül (lásd még 4.3 pont).
Enoxaparin injekció és spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció együttes alkalmazása esetén neuraxiális hematóma eseteit jelentették, amelyek tartós vagy maradandó bénuláshoz vezethetnek. Ezen esetek ritkák az enoxaparin-nátrium napi egyszeri 4000 NE (40 mg) vagy ennél kisebb dózisának alkalmazásakor.
A hematóma kialakulásának nagyobb a kockázata operációt követően bennmaradó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló egyéb gyógyszerek (pl. nem-szteroid gyulladásgátlók) egyidejű alkalmazásakor, illetve traumás vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén, vagy az anamnézisben szereplő gerincműtét, illetve gerincdeformitás esetén.

Az epidurális vagy spinális altatás/érzéstelenítés, illetve lumbálpunkció és az enoxaparin-kezelés együttes alkalmazásából fakadó vérzési kockázat csökkentése érdekében az enoxaparin farmakokinetikai profilját minden esetben figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont). A katéter behelyezését vagy eltávolítását, illetve a lumbálpunkciót legjobb akkor elvégezni, amikor az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatása még gyenge. Azonban a pontos időzítés – amikor kialakul az adott betegnél a kellően alacsony antikoaguláns hatás – nem ismert. Külön figyelmet igényelnek azok a betegek, akiknél a kreatinin-clearance 15–30 ml/perc, mivel az enoxaparin eliminációs ideje ezeknél a betegeknél jóval hosszabb (lásd 4.2 pont).

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a beteg gyakori ellenőrzése szükséges az esetleges neurológiai károsodás bármilyen jelének vagy tüneteinek észlelése érdekében, amilyen például a középvonalbeli hátfájás, a szenzoros és motoros kiesések (zsibbadás és gyengeség az alsó végtagokban), bél- és/vagy hólyagműködési zavarok. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a fenti jelek vagy tünetek bármelyikének észlelését azonnal jelezzék. Spinális hematóma jeleinek vagy tüneteinek gyanúja esetén sürgősen meg kell állapítani a diagnózist és a gerincvelői dekompressziót is magában foglaló kezelésre van szükség, bár előfordulhat, hogy a kezelés nem előzi meg vagy fordítja vissza a neurológiai következményeket.

Bőrnekrózis / cutan vasculitis

Bőrnekrózist és cutan vasculitist jelentettek LMWH-k alkalmazásával kapcsolatban. Ezen tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni.

Perkután koronária revaszkularizáció

Instabil angina, NSTEMI és STEMI kezelése miatt végzett koronária intervenció után – a vérzés kockázatának minimalizálása érdekében – az enoxaparin adagok beadásánál pontosan be kell tartani az adagolási időközöket. A PCI-t követően fontos a megfelelő vérzéscsillapítás biztosítása a beadás helyén is. Amennyiben záró eszközt alkalmaznak, a vezetőkanül azonnal eltávolítható. Amennyiben manuális kompressziós módszert alkalmaznak, a vezetőkanül 6 órával az utolsó intravénás/szubkután enoxaparin-nátrium adag beadását követően távolítható el. Amennyiben az enoxaparin-nátrium kezelés tovább folytatódik, a soron következő adagot a vezetőkanül eltávolítását követően 6-8 órával lehet beadni. Figyelni kell a vérzés vagy hematóma kialakulásának jeleit a beavatkozás helyén.

Akut infektív endocarditis

A heparin alkalmazása általában nem ajánlott akut infektív endocarditisben szenvedő betegek esetében a cerebrális vérzés kockázata miatt. Amennyiben az enoxaparin használata feltétlenül szükséges, arról kizárólag az egyéni előny–kockázat arány gondos mérlegelését követően lehet dönteni.

Mechanikus műbillentyű

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező betegeknél nem vizsgálták megfelelően az enoxaparin-nátriummal végzett tromboprofilaxist. A műbillentyű-trombózis izolált eseteiről beszámoltak mechanikus műbillentyűvel élő betegeknél, akik tromboprofilaxis céljából enoxaparin-nátriumot kaptak. Az adatok értékelését számos zavaró tényező (többek között az alapbetegség, illetve a klinikai adatok hiányosságai) korlátozza. Az esetek egy részében terhes anyáról volt szó, akiknél a trombózis az anya és a magzat halálát okozta.

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők
Az enoxaparin-nátrium mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők tromboprofilaxisát mér nem vizsgálták kellőképpen. Egy klinikai vizsgálatban, ahol a tromboembólia kockázatának csökkentésére mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél alkalmaztak enoxaparin-nátriumot 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) dózisban naponta kétszer, 8 nő közül 2-nél alakult ki vérrögösödés, ami a szívbillentyű elzáródásához, továbbá az anya és a magzat halálozáshoz vezetett. Forgalomba hozatal utáni időszakban szívbillentyű trombózis izolált eseteiről számoltak be enoxaparin-nátriumot kapó terhes nők esetében. Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél magasabb lehet a tromboembólia kialakulásának kockázata.

Idősek

Nem kell fokozott vérzésveszéllyel számolni profilaktikus dózisok alkalmazása esetén. Időseknél, különösen a ≥ 80 éveseknél, a terápiás dózistartományban adott heparin növeli a vérzéses komplikációk kockázatát. A 75 évnél idősebb, STEMI-vel kezelt betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt és megfontolandó a dózis csökkentése (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

- Vesekárosodásban szenvedő betegeknél növekszik az enoxaparin-nátrium expozíciója, ami fokozza a vérzés kockázatát. Ezeknél a betegeknél fokozott klinikai ellenőrzés ajánlott, és az anti-Xa aktivitás biológiai monitorozása megfontolandó (lásd 4.2 és 5.2 pont).
- Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-30 ml/perc), az enoxaparin-nátrium jelentősen megnövekvő expozíciója miatt, terápiás és profilaktikus dózisban egyaránt az adag módosítása javasolt (lásd 4.2 pont).
Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása.

Májkárosodás

Az enoxaparin-nátriumot óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt. Az anti-Xa szintek monitorozásán alapuló dózismódosítás májcirrózisban szenvedő betegek esetében megtévesztő, ezért nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Kis testtömeg

Kis testtömegű nőknél (<45 ttkg), illetve férfiaknál (<57 ttkg) a profilaktikus (nem a testtömeg alapján kiszámolt) dózisok alkalmazásakor fokozott az enoxaparin-nátrium expozíció, ezért fokozott a vérzés kockázata. Ezért az ilyen betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt. (lásd 5.2 pont).

Túlsúlyos betegek

Túlsúlyos betegek esetében nagyobb a tromboembólia kialakulásának kockázata. A profilaktikus dózisok hatásosságát és biztonságosságát túlsúlyos betegek esetében (BMI > 30 ttkg/m^2) még nem határozták meg teljes mértékben, így a dózismódosításra vonatkozóan nincs megállapodás. Ezeket a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a tromboembólia jeleinek és tüneteinek kialakulása tekintetében.

Hyperkalaemia

A heparinok elnyomhatják az aldoszteron mellékvesebeli termelődését, ami hyperkalaemia kialakulásához vezet (lásd 4.8 pont), különösen diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, már fennálló metabolikus acidózis, esetén, illetve olyan gyógyszer szedésekor, amelyek ismerten növelik a káliumszintet (lásd 4.5 pont). A vér káliumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, különösen a kockázatnak kitett betegek esetében.

Benzil-alkohol

A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.
A benzil-alkohol intravénás alkalmazása újszülötteknél súlyos nemkívánatos eseményeket és halált okozott (gasping szindróma) (lásd 4.3 pont). A benzil-alkohol toxicitást okozó minimális mennyisége nem ismert. A benzil-alkohol csecsemőknél és legfeljebb 3 éves gyermekeknél is toxikus reakciókat okozhat, a felhalmozódás fokozott kockázata következtében.
Máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél és terhes nőknél a benzil-alkoholt tartalmazó gyógyszerek nagy mennyiségben történő alkalmazása fokozott óvatosságot igényel, a benzil-alkohol felhalmozódás és a toxicitás (metabolikus acidózis) kockázatának növekedése következtében.

Nátrium

A készítmény a javasolt adagolási tartományon belül kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Akut generalizált exanthemás pustulosis

Az akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP) ismeretlen gyakorisággal jelentették az enoxaparin-kezeléssel összefüggésben. A betegeket a gyógyszer felírásakor tájékoztatni kell a jelekről és tünetekről, és szorosan monitorozni kell a bőrreakciókat. Ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelentkezése esetén, az enoxaparint azonnal le kell állítani, és alternatív kezelést kell mérlegelni (adott esetben).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Együttes alkalmazása nem javasolt

Hemosztázist befolyásoló gyógyszerek (lásd 4.4 pont)

Egyes szerek alkalmazását, amelyek hatással vannak a hemosztázisra – hacsak alkalmazásuk nem nélkülözhetetlen – az enoxaparin-nátrium-kezelés előtt abba kell hagyni. Ha a kombináció indokolt, az enoxaparin-nátriumot gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett kell alkalmazni. Ilyen gyógyszerek lehetnek:

- Szisztémásan alkalmazott szalicilátok, gyulladáscsökkentő adagban alkalmazott acetilszalicilsav, továbbá NSAID-k beleértve a ketorolakot is,
- Egyéb trombolitikumok (pl. altepláz, retepláz, sztreptokináz, tenektepláz, urokináz) és antikoagulánsok (lásd 4.2 pont).

Együttes alkalmazása óvatosságot igényel

Az alábbi gyógyszerek óvatossággal adhatók együtt az enoxaparin-nátriummal:

- Hemosztázisra ható egyéb gyógyszerek, például:
  - Trombocitaaggregáció-gátló szerek, ideértve az acetilszalicilsavat trombocitaaggregáció-gátló adagban (kardioprotekció), klopidogrel, tiklopidin, és akut koronária szindróma javallatban alkalmazott glükoprotein IIb/IIIa antagonisták (a vérzés kockázata miatt),
  - Dextran 40,
  - szisztémásan alkalmazott glükokortikoidok.

- Káliumszintet növelő gyógyszerek

A káliumszintet növelő gyógyszerek óvatosan alkalmazhatók enoxaparin-nátriummal párhuzamosan gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Humán alkalmazás esetében nem bizonyított, hogy az enoxaparin átjut a placentán a terhesség második és a harmadik trimeszterében. Az első trimeszterre vonatkozóan nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok nem mutattak semmiféle fötotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot (lásd 5.3 pont). Állatkísérletek adatai szerint az enoxaparin csekély mértékben jut át a placentán.
Az enoxaparin-nátrium terhességben kizárólag akkor alkalmazható, ha azt az orvos elengedhetetlenül szükségesnek ítéli.
Az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő terhes nők gondos monitorozása szükséges a vérzés kialakulása vagy a fokozott antikoaguláció szempontjából, és figyelmeztetni kell a vérzések kialakulásának kockázatára. Általánosságban, a rendelkezésre álló adatok nem utalnak a vérzések, trombocitopénia vagy oszteoporózis kialakulásának fokozott kockázatára a mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők esetében a nem terhes nők csoportjához képest (lásd 4.4 pont).

Tervezett epidurális anesztézia esetén a beavatkozást megelőzően az enoxaparin-nátrium kezelés abbahagyása javasolt (lásd 4.4 pont).
A benzil-alkohol átjuthat a placentán, és olyan készítmény alkalmazása javasolt, amely nem tartalmaz benzil-alkoholt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az enoxaparin változatlan formában kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Laktáló patkányokban az enoxaparin és metabolitjainak koncentrációja az anyatejben igen alacsony.
Az enoxaparin-nátrium *per os* felszívódása valószínűtlen. Az Inhixa szoptatás alatt alkalmazható.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az állatkísérletek nem mutattak semmilyen termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az enoxaparin-nátrium nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az enoxaparin-nátrium hatásait klinikai vizsgálataiba több mint 15 000 beteget vontak be, köztük 1776 beteget DVT profilaxisa céljából kezeltek ortopédiai vagy hasi műtétet követően tromboembóliás szövődmény kockázata miatt; 1169 beteget DVT profilaxisa céljából akut belgyógyászati betegség kapcsán nagymértékben korlátozott mobilitás miatt; 559 beteget tüdőembóliával kísért vagy nem kísért mélyvénás trombózis kezelése céljából; 1578 beteget instabil angina vagy Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése céljából; 10 176 beteget akut STEMI kezelése céljából.
Az enoxaparin-nátrium adagolási módja az indikációktól függően eltérő volt ezekben a klinikai vizsgálatokban. Az enoxaparin-nátrium dózisa a DVT megelőzésére műtétet követően vagy akut betegségben szenvedő, nagymértékben immobilizált páciensek esetében 4,000 NE (40 mg) volt naponta egyszer, szubkután injekció formájában alkalmazva. Pulmonális embóliával (PE) vagy anélkül jelentkező DVT esetén a páciensek 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) dózisú, vagy napi egyszeri alkalommal 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) dózisú enoxaparin-nátrium-kezelésben részesültek szubkután injekció formájában. A klinikai vizsgálatokban instabil angina és Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése esetén az alkalmazott dózis 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) volt szubkután injekció formájában, továbbá akut STEMI- esetében az enoxaparin-nátrium adagja 3000 NE (30 mg) intravénás bólust követően 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) volt szubkután alkalmazva, 12 óránként.

A klinikai vizsgálatok során a vérzések, a trombocitopenia, és a trombocitózis volt a leggyakrabban jelentett reakció (lásd 4.4 pont és alább „A kiválasztott mellékhatások leírása” részt).

Az enoxaparin biztonságossági profilja aktív daganatos betegeknél a DVT és PE hosszú távú kezelésére, hasonló a DVT és PE kezelése indikációban megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Az enoxaparin-kezeléssel összefüggésben akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP) jelentkezéséről számoltak be (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Azokat a mellékhatásokat, amelyekről a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal utáni időszakban számoltak be, a *jel jelzi.
Ezek a következő gyakoriságok szerint fordultak elő: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100–<1/10); nem gyakori (≥ 1/1000–<1/100); ritka (≥1/10 000–<1/1000); nagyon ritka (<1/10 000), vagy nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek
Gyakori: Vérzés, vérzés okozta anémia*, trombocitopénia, trombocitózis.
Ritka: Eozinofilia*
Ritka: Trombózissal járó immunoallergiás trombocitopénia esetei; néhány esetben a trombózis szövődményeként szervi infarktus vagy végtagi ischaemia jelentkezett (lásd 4.4 pont).

Immunrendszeri betegségek

Gyakori: Allergiás reakció
Ritka: Anafilaxiás/anafilaktoid reakciók, beleértve a sokkot is*

Idegrendszeri betegségek és tünetek
Gyakori: Fejfájás*

Érbetegségek és tünetek
Ritka: Spinális hematóma* (vagy neuraxiális hematóma). Ezek az események változó mértékű neurológiai károsodást eredményeztek, beleértve a tartós vagy maradandó bénulást (lásd 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek
Nagyon gyakori: Májenzimszint-emelkedés (főleg transzaminázok, a normál értékek felső határának >3-szorosa)
Nem gyakori: Hepatocelluláris májkárosodás*, Ritka: Kolesztatikus májkárosodás *

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei
Gyakori: Urtikária, pruritusz, eritéma
Nem gyakori: Bullózus dermatitisz
Ritka: Alopécia*
Ritka: Cutan vasculitis*, általában az injekció helyén elő forduló bőrnekrózis* (ezeket a bőrjelenségeket általában purpura vagy infiltrálódó és fájdalmas eritemotózus plakkok megjelenése előzi meg).
Csomók az injekció beadásának helyén * (gyulladásos csomók, melyek nem enoxaparin-tartalmú cisztikus képződmények). Ezek néhány nap alatt felszívódnak és nem teszik szükségessé a kezelés felfüggesztését.
Nem ismert: Akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP)

A csont- és izomrendszer valamint a kötőszövet betegségei és tünetei
Ritka: Oszteoporózis* hosszú távú (3 hónapnál tovább tartó) kezelést követően

Általános tünetek, és az alkalmazás helyén fellépő reakciók
Gyakori: Az injekció beadásának helyén jelentkező hematóma, fájdalom és egyéb reakciók (például ödéma, vérzés, hiperszenzitivitás, gyulladás, csomó, fájdalom vagy reakció)
Nem gyakori: Lokális irritáció, bőrnekrózis az injekció beadásának helyén

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei
Ritka: Hyperkalaemia*(lásd 4.4 és 4.5 pontok)

A kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzések
Ezek közé tartoztak a súlyos vérzések, amelyeket a betegek mintegy 4,2%-ánál jelentettek (sebészeti beavatkozáson átesett betegek). Ezek közül némelyik halálos kimenetelű volt. A sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél a vérzéses szövődményeket akkor sorolták a súlyos kategóriába, (1) ha a vérzés jelentős klinikai következménnyel járt, vagy ha (2) $\geq$ 2 g/dl hemoglobinszint-csökkenés következett be, illetve 2 vagy több egység vérkészítmény transzfúziója vált szükségessé. A retroperitoneális és intrakraniális vérzéseket mindig a súlyos kategóriába sorolták.
A többi antikoaguláns szerhez hasonlóan, bizonyos kockázati tényezők egyidejű fennállása esetén vérzés jelentkezhet. Ezek közé sorolhatók: vérzésre hajlamosító organikus léziók, invazív beavatkozások vagy egyéb hemosztázisra ható gyógyszerek egyidejű alkalmazása (lásd 4.4 és 4.5 pont).

MedDRA szervrend-szerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek	*Nagyon gyakori:* Vérzés [α] *Ritka:* Retro-peritoneális vérzés	*Gyakori:* Vérzés [α]	*Nagyon gyakori:* Vérzés [α] *Nem gyakori:* Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés	*Gyakori* [b]*:* **Vérzés**	*Gyakori:* Vérzés [α] *Ritka:* Retro-peritoneális vérzés	*Gyakori:* Vérzés [α] *Nem gyakori:* Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés

[α] például hematóma, nem a beadás helyén jelentkező véraláfutás, sebhematóma, hematúria, orrvérzés és emésztőrendszeri vérzés.
[b]: a gyakoriság egy 3526 beteget magában foglaló regiszterrel végzett retrospektív vizsgálaton alapul (lásd 5.1 pont)

Trombocitopénia és trombocitózis (Lásd 4.4 pont: A trombocitaszám monitorozása)

MedDRA szerv-rendszerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	A DVT és PE hosszú távú kezelése aktív daganatos betegeknél	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek	*Nagyon gyakori:* Trombocitózis [ß] *Gyakori:* Trombocitopénia	*Nem gyakori:* Trombocito-pénia	*Nagyon gyakori:* Trombocitózis [ß] *Gyakori:* Trombocitopénia	*Nem ismert:* Trombocitopénia	*Nem gyakori:* Trombocito-pénia	*Gyakori:* Trombocitózis[ß] Trombocito-pénia *Nagyon ritka:* Immun-allergiás trombocitopénia

[ß] emelkedett vérlemezkeszám: > 400 g/l

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták (lásd 4.2 pont).
A benzil-alkohol intravénás alkalmazása újszülötteknél súlyos nemkívánatos eseményeket és halált okozott (gasping szindróma) (lásd 4.3 pont).
A benzil-alkohol csecsemőknél és legfeljebb 3 éves gyermekeknél is toxikus reakciókat okozhat, a felhalmozódás fokozott kockázata következtében (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Jelek és tünetek

Az enoxaparin-nátrium esetleges túladagolása intravénás, extrakorporális vagy szubkután alkalmazást követően vérzéses szövődményekhez vezethet. *Per os* alkalmazva még nagy adag esetén sem valószínű, hogy az enoxaparin-nátrium felszívódik.

Kezelés

Az antikoaguláns hatás nagymértékben közömbösíthető intravénásan alkalmazott, lassú protamin injekcióval. A protamin adagja a beadott enoxaparin-nátrium mennyiségétől függ, 1 mg protamin 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatását közömbösíti, amennyiben az enoxaparin alkalmazása 8 órán belül történt. Amennyiben több, mint 8 óra telt el az enoxaparin alkalmazása óta, vagy ha úgy határoznak, hogy egy második adag protamin adása szükséges, akkor infúzió formájában 0,5 mg protamin adható minden 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium közömbösítésére. 12 órával az enoxaparin-nátrium injekciót követően nem szükséges a protamint alkalmazni. Azonban még nagy dózisú protaminnal sem közömbösíthető teljesen az enoxaparin anti-Xa aktivitása (legfeljebb 60%-ban) (lásd a protamin sók alkalmazására vonatkozó utasításokat).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antitrombotikus gyógyszerek, heparin csoport. ATC kód: B01A B05

Az Inhixa hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (http://www.ema.europa.eu) érhető el.

Farmakodinámiás hatások

Az enoxaparin alacsony, hozzávetőlegesen 4500 dalton molekulatömegű heparin, amelyben szétválik a standard heparin antitrombotikus és antikoaguláns hatása. A hatóanyag a nátriumsó.

In vitro tisztított rendszerben az enoxaparin-nátriumnak erős anti-Xa aktivitása (körülbelül 100 NE/mg) és gyenge anti-IIa- vagy antitrombin-aktivitása (körülbelül 28 NE/mg) van; ezek aránya 3,6. Ezek az antikoaguláns hatások antitrombin- III (ATIII) által mediáltak és emberben antitrombotikus aktivitást eredményeznek.

Az anti-Xa/IIa aktivitáson túl az enoxaparin-nátrium további antitrombotikus és gyulladásgátló tulajdonságait azonosították egészséges vizsgálati alanyokban és betegekben, valamint nem klinikai modellekben. Ezek közé a tulajdonságok közé sorolható egyéb véralvadási faktorok, mint pl. a VIIa faktor ATIII függő gátlása, az endogén Szöveti Faktor Útvonal Inhibitor (Tissue Factor Pathway Inhibitor; TFPI) felszabadulásának serkentése, valamint a von Willebrand faktor (vWF) vaszkuláris endotélből a vérkeringésbe történő felszabadulásának csökkentése. Ezek a faktorok ismerten hozzájárulnak az enoxaparin-nátrium teljes antitrombotikus hatásához.
Megelőző terápiaként alkalmazva az enoxaparin-nátrium nem módosítja szignifikáns mértékben az aPTI-t. Kuratív terápiaként alkalmazva a maximális hatás elérésekor aPTI a kontroll idő 1,5-2,2-szeresére növekedhet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Vénás tromboembóliás esemény (VTE) megelőzése műtét kapcsán
A VTE kiterjesztett profilaxisa ortopédiai műtétet követően
VTE kiterjesztett profilaxisában végzett kettős vak vizsgálatban, amelyben 179, VTE-vel előzőleg nem kezelt, csípőprotézis-műtéten átesett beteg vett részt, és a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) szubkután enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) szubkután enoxaparin-nátriumot (n=90), vagy placebót (n=89) kaptak. A mélyvénás trombózis (DVT) incidenciája a kiterjesztett profilaxis során szignifikánsan alacsonyabb volt az enoxaparin-nátrium esetében a placebóhoz képest. Nem számoltak be tüdőembólia előfordulásáról, és nem jelentkezett jelentős vérzés.
A hatásosságra vonatkozó adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, szubkután n (%)	Placebo naponta egyszer, szubkután n (%)
Kiterjesztett profilaxisban részesült összes beteg	90 (100)	89 (100)
Összes VTE (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
• Összes DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximális DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*p-érték vs placebo=0,008
#p-érték vs placebo=0,537

Egy másik kettős vak vizsgálatban, amelyet 262, VTE-vel nem érintett, csípőprotézis műtéten átesett beteg részvételével végeztek, és ahol a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) szubkután enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszeri 4000 NE (40 mg) szubkután enoxaparin-nátriumot (n=131), vagy placebót (n=131) kaptak. A VTE incidenciája az első vizsgálathoz hasonlóan szignifikánsan alacsonyabb volt a kiterjesztett profilaxis során az enoxaparin-nátrium csoportban, mint a placebocsoportban mind az összesített VTE (enoxaparin-nátrium: 21 [16%], illetve placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), mind a proximális DVT (enoxaparin-nátrium: 8 [6,1%], illetve placebo: 28 [21,4%]; p=<0,001) tekintetében. A jelentős vérzések tekintetében nem mutatkozott eltérés az enoxaparin-nátriumot és a placebót kapó csoport között.

- *A mélyvénás trombózis (DVT) kiterjesztett profilaxisa onkológiai műtét kapcsán*

Egy kettős vak, multicentrikus vizsgálatban az enoxaparin-nátrium négy hétig, illetve egy hétig alkalmazott profilaktikus adagjának hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze 332 olyan betegnél, akiknél hasi vagy medenceűri daganat eltávolítására elektív műtétet hajtottak végre. A betegek 6–10 napig naponta kaptak enoxaparin-nátriumot (4000 NE (40 mg) szubkután), majd véletlen besorolás alapján újabb 21 napig kaptak enoxaparin-nátriumot, vagy placebót. Kétoldali venográfiát végeztek a 25. és a 31. nap között, illetve korábban, ha a vénás tromboembólia tüneteit észlelték. A betegeket három hónapig követték. A hasi vagy medencei daganat műtétjét követően az négyhetes enoxaparin-nátrium profilaxis szignifikánsan csökkentette a venográfiával kimutatott trombózis incidenciáját az egyhetes enoxaparin-nátrium profilaxishoz képest. A kettős vak fázis végén a vénás tromboembólia előfordulási aránya 12,0% (n=20) volt a placebocsoportban, illetve 4,8% (n=8) az enoxaparin-nátriumot csoportban; p=0,02. Ez a különbség három hónap elteltével is fennállt (13,8% szemben az 5,5%-kal [n=23 versus 9], p=0,01). A vérzés vagy egyéb szövődmények tekintetében nem jelentkeztek különbségek sem a kettős vak, sem a követéses fázisban.

Vénás tromboembólia megelőzése akut belgyógyászati betegség miatt várhatóan csökkent mobilitású betegeknél

Egy kettős vak, multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban naponta egyszer, szubkután alkalmazott enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) és 4000 NE (40 mg) adagját hasonlították össze a placebóval DVT megelőzésében akut betegség miatt korlátozott mobilitású belgyógyászati betegeknél (definíció: a megtett távolság <10 méter ≤3 nap alatt). A vizsgálatban szívelégtelenségben (NYHA III. vagy IV. stádium); akut légzési elégtelenségben, szövődményekkel járó krónikus légzési elégtelenségben, valamint akut fertőzésben vagy akut reumás betegségben szenvedő betegeket vonták be, ha a VTE-nek legalább egy kockázati tényezője is fennállt (≥75 éves életkor, daganat, korábbi VTE, obezitás, visszértágulat, hormonkezelés, valamint krónikus szív- vagy légzési elégtelenség). Összesen 1102 beteget vontak be a vizsgálatba, és 1073 beteg részesült 6–14 napig tartó kezelésben (az átlagos időtartam 7 nap volt). Az enoxaparin-nátrium naponta egyszer 4000 NE (40 mg) szubkután adagja szignifikánsan csökkentette a VTE incidenciáját a placebóhoz képest.
A hatásossági adatok az alábbi táblázatban kerülnek feltüntetésre:

	Enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) naponta egyszer, szubkután n (%)	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, szubkután n (%)	Placebo n (%)
Az összes, akut betegséggel kezelt belgyógyászati beteg	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Összes VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Összes DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximális DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = vénás tromboembóliás események, beleértve a DVT-t, PE-t, valamint a tromboembóliás eredetűnek ítélt halálozást is
* p-érték vs placebo =0,0002

A beválasztást követően körülbelül 3 hónappal a VTE incidenciája szignifikánsan alacsonyabb maradt a 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban.
Az összes vérzés előfordulása 8,6%, a jelentős vérzéseké 1,1% volt a placebocsoportban, 11,7% és 0,3% az enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagjával, valamint 12,6% és 1,7% az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) adagjával.

PE-vel kísért vagy a nélküli DVT kezelése
Egy multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban 900, tüdőembóliával (PE) kísért vagy a nélküli, akut alsó végtagi mélyvénás trombózissal érintett beteget randomizáltak kórházi kezelésre a következők szerint: (i) naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) szubkután enoxaparin-nátrium, (ii) 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután enoxaparin-nátrium vagy (iii) intravénás bolus heparin (5000 NE), amelyet folyamatos infúzió követett (a cél az 55–85 másodperces aPTI elérése volt). Összesen 900 beteget randomizáltak, és valamennyi beteg kapott kezelést. Minden beteg warfarin-nátriumot is kapott (a dózist a protrombin idő alapján módosították, hogy az INR értéke 2,0–3,0 közötti legyen), amelyet az enoxaparin-nátrium vagy a hagyományos heparinterápia megkezdése után 72 órán belül kezdtek meg és 90 napig folytattak. Enoxaparin-nátriumot vagy hagyományos heparinterápiát alkalmaztak legalább 5 napig, illetve mindaddig, amíg a megcélzott warfarin-nátrium INR értéket el nem érték. Mindkét enoxaparin-nátrium kezelési protokoll egyenértékű volt a hagyományos heparinterápiával a kiújuló vénás tromboembolizáció (DVT és/vagy PE) kockázatának csökkentése tekintetében.
A hatásossági adatok az alábbi táblázatban kerülnek feltüntetésre:

	Enoxaparin-nátrium 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) naponta egyszer, szubkután n (%)	Enoxaparin-nátrium 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) naponta kétszer, szubkután n (%)	Heparin aPTI-hez igazított intravénás terápia n (%)
Az összes PE-vel kísért vagy a nélküli DVT-vel kezelt beteg	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Összes VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Csak DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximális DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = vénás tromboembóliás esemény (mély vénás trombózis és/vagy tüdőembólia)
Az összes VTE kezelési különbsége: CI (95%):

- napi egyszeri enoxaparin-nátrium vs heparin (-3,0–3,5)
- 12 óránként alkalmazott enoxaparin-nátrium vs heparin (-4,2–1,7).

Jelentős vérzés 1,7%-ban jelentkezett a napi egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) enoxaparin-nátriumot, 1,3%-ban a napi kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) enoxaparin-nátriumot, valamint 2,1%-ban a heparint alkalmazó csoportban.

A mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelése és a kiújulás megelőzése aktív daganatos betegeknél

A korlátozott számú beteggel végzett klinikai vizsgálatokban a 3–6 hónapig, naponta egyszer vagy kétszer adott enoxaparinnal kezelt betegek esetében, a jelentések alapján a kiújuló VTE aránya hasonlónak mutatkozott a warfarinéhoz.

A való életben észlelt hatékonyságot a VTE-ben és egyéb trombotikus állapotokban szenvedő betegeket magában foglaló nemzetközi RIETE regiszterből származó 4451, tüneteket mutató VTE-ben és aktív daganatos megbetegedésben szenvedő betegből álló kohorszban értékelték. 3526 beteg kapott sc. enoxaparint 6 hónapon át, 925 beteg pedig tinzaparin vagy dalteparin sc. készítményt. A 3526 enoxaparin-kezelésben részesülő beteg közül 891 beteg kezdeti kezelésként és 6 hónapos hosszú távú kezelésként naponta 1,5 mg/ttkg enoxaparint kapott (kizárólag naponta egyszeri kezelés), 1854 betegnél alkalmaztak kezdeti kezelésként és legfeljebb 6 hónapig hosszú távú kezelésként naponta kétszer 1,0 mg/ttkg enoxaparint (kizárólag naponta kétszeri kezelés), és 687 beteg kapott kezdeti kezelésként naponta kétszer 1,0 mg/ttkg enoxaparint, majd legfeljebb 6 hónapig hosszú távú kezelésként naponta egyszer 1,5 mg/ttkg enoxaparint (naponta kétszeri - naponta egyszeri kezelés kombinálva). A kezelés átlagos időtartama a kezelés megváltoztatásáig 17 nap, a medián időtartama pedig 8 nap volt. A két kezelési csoport között nem volt szignifikáns különbség a VTE kiújulási aránya tekintetében (lásd a táblázatot); az enoxaparin megfelelt az előre meghatározott 1,5-ös non-inferioritási kritériumnak (a releváns kovariánsokkal korrigált HR 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). A két kezelési csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a súlyos (halálos vagy nem halálos) vérzés és a teljes halálozás relatív kockázata tekintetében (lásd a táblázatot).

Táblázat. Hatásossági és biztonságossági eredmények a RIETECAT vizsgálatban

Eredmény	**Enoxaparin n=3526**	**Más LMWH n=925**	**Korrigált relatív hazárd enoxaparin/más LMWH [95%-os konfidenciaintervallum]**
VTE kiújulása	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Súlyos vérzés	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Nem súlyos vérzés	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]

Teljes halál	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Az alábbiakban áttekintést adunk a 6 hónapos kezelést befejezők eredményeiről a RIETECAT vizsgálatban alkalmazott kezelési rezsimek szerinti bontásban:

Táblázat. 6 hónapos eredmények a 6 hónapos kezelést befejező betegeknél, a különböző rezsimek szerinti bontásban

Eredmény N (%) (95% CI)	**Enoxaparin-rin mindegyik rezsim**	**Enoxaparin mindegyik rezsim**					**Az Európai Unióban engedélyezett LMWH-k**
		Enoxaparin-rin naponta egyszer	**Enoxaparin-rin naponta kétszer**	**Enoxaparin naponta kétszeri adagolásról váltás naponta egyszeri adagolásra**	**Enoxaparin naponta egyszeri adagolásról váltás naponta kétszeri adagolásra**	**Enoxaparin egynél több váltás**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE kiújulása	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%)
Súlyos vérzés (halálos vagy nem halálos)	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%)
Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzések	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%)
Teljes halálozás	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%)
Halálos PE vagy halálos vérzés miatti halálozás	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%)
Minden adat 95%-os CI értékkel							

Instabil angina és nem ST-elevációval járó miokardiális infarktus kezelése

Egy nagy volumenű, multicentrikus vizsgálatba 3171 beteget választottak be, instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus akut fázisában. A betegeket úgy randomizálták, hogy napi egyszer 100-325 mg acetilszalicilsav alkalmazása mellett 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután enoxaparin-nátriumot, vagy nem frakcionált intravénás heparint kaptak az aPTI-hez igazítva. A betegeket minimum 2 napig, maximum 8 napig kellett kórházi kezelésben részesíteni, amíg vagy az állapotuk klinikailag stabilizálódott, vagy revaszkularizációs beavatkozás történt, vagy elbocsátották őket. A betegeket 30 napig követték. A heparinhoz képest az enoxaparin-nátrium szignifikánsan csökkentette az angina pectoris, a miokardiális infarktus és a halál kombinált incidenciáját, amely a 14. napra 19,8%-ról 16,6%-ra csökkent (a relatív kockázat csökkenése 16,2%). A kombinált incidencia csökkenése 30 nap után is fennmaradt (23,3%-ról 19,8%-ra; a relatív kockázat 15%-os csökkenése).

Nem volt szignifikáns különbség a jelentős vérzések tekintetében, noha gyakrabban alakult ki vérzés a szubkután injekció beadási helyén.

ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus kezelése (STEMI)

Egy nagy volumenű multicentrikus vizsgálatban 20 479 fibrinolitikus terápiára alkalmas STEMI beteget randomizáltak vagy enoxaparin-nátrium kezelésre egyszeri 3000 NE (30 mg) intravénás bólusban és azzal egyidőben további 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután injekció formájában, amelyet 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután adagok követtek 12 óránként, vagy intravénásan alkalmazott, az aktivált tromboplasztinidőhöz (aPTI) igazított nem-frakcionált heparin kezelésre 48 órán át. Valamennyi beteg legalább 30 napon keresztül acetilszalicilsav-kezelésben is részesült. Az enoxaparin-nátrium adagolási stratégiáját a súlyos vesekárosodásban szenvedő és a 75 éves vagy idősebb betegek esetén módosították. Az szubkután enoxaparin-nátrium injekciókat a kórházi elbocsátás idejéig, vagy maximum 8 napig (amelyik előbb bekövetkezett) alkalmazták.
4716 perkután koronária intervencióval kezelt beteg kapott vak elrendezés szerinti adjuváns, antitrombotikus vizsgálati gyógyszert. Ebből következően az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő beteg esetén a PCI enoxaparin-nátrium kezelés mellett zajlott (átállás nélkül) a korábbi klinikai vizsgálatokban meghatározott adagolás szerint, pl. nem adtak újabb adagot abban az esetben, ha az utolsó szubkután adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán belül adták be, illetve 30 NE/ttkg (0,3 mg/ttkg) enoxaparin-nátrium intravénás bólust alkalmaztak, amennyiben az utolsó szubkután adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be.
Az enoxaparin-nátrium a nem-frakcionált heparinhoz képest 17%-os relatív rizikócsökkenéssel, szignifikánsan csökkentette ($p<0,001$) az elsődleges végpont, a bármely okból bekövetkezett halál vagy az ismételt miokardiális infarktus (összesített végpont) incidenciáját a randomizálást követő első 30 napon belül (9,9% az enoxaparin-nátrium csoportban; 12,0% a nem-frakcionált heparin csoportban).
Az enoxaparin-nátrium kezelés előnyei, melyek számos hatásossági végpontban megnyilvánultak, a 48. órában jelentkeztek, amikor az ismételt miokardiális infarktus relatív kockázatának 35%-os csökkenését észlelték a nem-frakcionált heparint alkalmazó csoporthoz képest ($p<0,001$).
Az enoxaparin-nátrium kedvező hatása az elsődleges végpont tekintetében egységesen megmutatkozott valamennyi kulcsfontosságú alcsoportban, így az életkor, a nem, az infarktus lokalizációja, az anamnézisben szereplő cukorbetegség, az anamnézisben szereplő miokardiális infarktus, az alkalmazott fibrinolitikum típusa és a vizsgálati gyógyszer alkalmazásáig eltelt idő vonatkozásában.
Az enoxaparin-nátrium kezelés hatása szignifikánsan kedvezőbb volt a nem-frakcionált heparinhoz viszonyítva a randomizációt követő 30 napon belül a PCI-vel kezelt (23%-os relatív rizikócsökkenés) vagy a csak gyógyszeres kezelésben részesült betegek esetén (15%-os relatív rizikócsökkenés, $p=0,27$ az interakcióra).
Az összetett végpont (halál, újabb miokardiális infarktus vagy koponyaűri vérzés a 30. napig) aránya (a nettó klinikai előny mérőszáma) szignifikánsan ritkábban következett be ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (10,1%) a heparincsoporttal összehasonlítva (12,2%), ami a relatív kockázat 17%-os csökkenését jelenti az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülők javára.
A jelentős vérzés incidenciája a 30 napon szignifikánsan magasabb volt ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (2,1%), mint a heparincsoportban (1,4%). A gyomor-bélrendszeri vérzés incidenciája magasabb volt az enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban (0,5%), mint a heparincsoportban (0,1%), míg a koponyaűri vérzés incidenciája hasonló volt mindkét csoportban (enoxaparin-nátriummal 0,8%, heparinnal 0,7%).
Az enoxaparin-nátrium kezelés első 30 napja során megfigyelt elsődleges végpontra gyakorolt kedvező hatása fennmaradt a 12 hónapos követési periódus alatt.

Májkárosodás

Irodalmi adatok alapján a májcirrózisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B-C stádium) az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) dózisban alkalmazva biztonságosnak és hatásosnak tűnik a véna portae-trombózis megelőzésében, azonban figyelembe kell venni, hogy a közölt vizsgálatoknak korlátai lehetnek. Májkárosodásban szenvedő betegek esetében óvatosan kell eljárni a vérzés fokozott

kockázatának lehetősége miatt (lásd 4.4 pont). Májcirrózisban szenvedő betegek esetében (Child-Pugh A, B vagy C stádium) nem végeztek formális dóziskereső klinikai vizsgálatokat.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános jellemzők

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikai paramétereit elsősorban a plazma anti-Xa, valamint az anti-IIa aktivitásának időbeli változása alapján tanulmányozták a javasolt dózistartományokban, egyszeri és ismételt szubkután alkalmazást, illetve az egyszeri intravénás beadást követően. Az anti-Xa és az anti-IIa farmakokinetikai aktivitások mennyiségi meghatározására validált amidolitikus módszerekkel került sor.

Felszívódás

Az enoxaparin-nátrium abszolút biohasznosulása szubkután injekció után az anti-Xa aktivitás szerint közel 100%.

Különféle adagokat, gyógyszerformákat és adagolási rendeket lehet alkalmazni:
Az átlagos maximális plazma anti-Xa aktivitás a szubkután injekció után 3–5 órával figyelhető meg és 2000 NE, 4000 NE, 100 NE/ttkg és 150 NE/ttkg (20 mg, 40 mg, 1 mg/ttkg és 1,5 mg/ttkg) adagban történő egyszeri szubkután adagolás után az anti Xa aktivitás körülbelül eléri a 0,2, 0,4, 1,0 illetve 1,3 anti-Xa NE/ml-t.

3000 NE (30 mg) intravénás bolus, majd közvetlenül utána 12 óránként 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután adagolás hatására a kiindulási maximális anti-Xa szint 1,16 NE/ml-nek adódott (n=16), az átlagos expozíció pedig a dinamikus egyensúlyi szint 88%-ának felelt meg. A dinamikus egyensúlyi állapot a kezelés második napján áll be.

Ismételt szubkután alkalmazással, napi egyszeri 4000 NE (40 mg) és napi egyszeri 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) protokollok mellett egészséges önkénteseknél a dinamikus egyensúlyi állapot a 2. napon állt be, az átlagos expozíciós arány hozzávetőlegesen 15%-kal magasabb volt, mint egy egyszeri adagolást követően. A napi kétszeri 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) szubkután protokollal a dinamikus egyensúlyi állapot a 3–4. napon áll be; az átlag expozíció körülbelül 65%-kal magasabb, mint egyszeri adagolást követően, az anti-Xa aktivitási szint középértékének maximuma és mélypontja körülbelül 1,2 illetve 0,52 NE/ml.

Az injekció térfogata és dóziskoncentrációja a 100–200 mg/ml tartományban nem befolyásolja a farmakokinetikai paramétereket egészséges önkénteseknél.
Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája a javasolt dózistartományokban lineárisnak mutatkozik.
Az egyéni betegeken belüli és betegek közti variabilitás kismértékű. Ismételt szubkután alkalmazást követően nem jelentkezik akkumuláció.

A plazma anti-IIa aktivitása szubkután alkalmazást követően hozzávetőlegesen tízszer alacsonyabb, mint az anti-Xa aktivitás. Az anti-IIa aktivitási szint átlagának maximuma hozzávetőlegesen 3–4 órával az szubkután injekciót követően figyeltek meg, ami naponta kétszer 100 NE/ttkg (1 mg/ttkg) és naponta egyszer 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) ismételt alkalmazása után 0,13 NE/ml, illetve 0,19 NE/ml értékeket ér el.

Eloszlás

Az enoxaparin-nátrium anti-Xa aktivitás tényleges megoszlási térfogata körülbelül 4,3 liter, és megközelíti a vértérfogatot.

Biotranszformáció

Az enoxaparin-nátrium elsősorban a májban metabolizálódik deszulfatációval és/vagy depolimerizációval, kisebb molekulasúlyú részekre, és ezzel együtt a biológiai hatékonyság nagyban csökken.

Elimináció

Az enoxaparin-nátrium lassan kiürülő anyag, 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) 6 órás intravénás infúziót követően az átlagos anti-Xa plazmaclearance 0,74 l/h.
Az eliminációmonofázisosnak tűnik, a felezési idő körülbelül az egyszeri szubkután dózis utáni 5 órától az ismételt adagolást követő 7 óráig terjed.
Az aktív fragmentumok veseclearance-e a beadott adag hozzávetőlegesen 10%-ának felel meg, az aktív és nem aktív fragmentumok vesén keresztüli teljes kiürülése pedig a dózis 40%-át teszi ki.

Különleges betegcsoportok

Idősek
Egy populációs szintű farmakokinetikai elemzés eredményei alapján az enoxaparin-nátrium kinetikai profilja időseknél normál vesefunkció esetén nem tér el a fiatalabbakétól Mivel azonban a vesefunkció az életkor előrehaladtával beszűkül, idős betegeknél csökkenhet az enoxaparin-nátrium eliminációja (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás
Egy vizsgálatban, amelyben előrehaladott cirrózisban szenvedő betegeket kezeltek napi egyszeri 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal, a maximális anti-Xa aktivitás csökkenése a májkárosodás súlyosságának mértékével függött össze (Child–Pugh stádiumok szerint), amit elsősorban annak tulajdonítottak, hogy a májkárosodásban szenvedő betegeknél az ATIII-szint a csökkent ATIII szintézis következtében alacsonyabb.

Vesekárosodás
Az anti-Xa plazmaclearance és a kreatinin-clearance között lineáris kapcsolat figyelhető meg dinamikus egyensúlyi állapotban, ami arra utal, hogy vesekárosodás esetén a betegekben csökken az enoxaparin-nátrium clearance-e. Közepes (kreatinin-clearance 30–50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50–80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetében napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt szubkután adagolása mellett kis mértékben növekszik az anti-XA expozíció, amelyet az AUC értéke jellemez dinamikus egyensúlyi állapotban. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/perc) napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt szubkután adagolása mellett az AUC-érték szignifikánsan, átlagosan 65%-kal emelkedik dinamikus egyensúlyi állapotban (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hemodialízis
Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája hasonlónak tűnt a kontrollcsoportban tapasztalthoz egyszeri 25 NE, 50 NE, vagy 100 NE/ttkg (0,25, 0,50 vagy 1,0 mg/ttkg) intravénás dózis alkalmazását követően, ugyanakkor a kontrollcsoporthoz képest kétszer magasabb AUC-értéket mértek.

Testtömeg
Napi egyszeri 150 NE/ttkg (1,5 mg/ttkg) ismételt szubkután adását követően az anti-Xa aktivitás átlagos AUC értéke alig volt magasabb dinamikus egyensúlyi állapotban elhízott egészséges önkénteseknél (BMI 30-48 ttkg/m^2), mint a nem obez kontrollok körében, míg a maximális plazma anti-Xa aktivitás nem emelkedett. Az obez, szubkután adagolásban részesülő betegeknél a testtömeghez viszonyított clearance alacsonyabb volt.

Amikor az adagolást nem a testtömeghez igazították, egyszeri 4000 NE (40 mg) szubkután dózist követően az anti-Xa expozíció 52%-kal volt magasabb a kis testtömegű (<45 ttkg-os) nők és 27%-kal volt magasabb kis testtömegű (<57 ttkg-os) férfiak esetében, mint a normál testtömegű alanyoknál (lásd 4.4 pont).

Farmakokinetikai interakciók:

Nem észleltek farmakokinetikai interakciót az enoxaparin és az azzal párhozamosan alkalmazott trombolitikumok között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatásán kívül nem tapasztaltak nemkívánatos reakciókat patkányokon és kutyákon szubkután adott 15 mg/ttkg/nap adaggal 13 héten át, illetve patkányokon és majmokon szubkután és intravénás adott 10 mg/ttkg/nap adaggal 26 héten át.
Az enoxaparin nem bizonyult mutagénnek *in vitro* vizsgálatokban, beleértve az Ames-tesztet, egér limfóma-mutációs tesztet, humán limfocita-aberráció vizsgálatot, és in vitro patkány csontvelőkromoszóma-aberrációs tesztet.

Vemhes patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatokban a szubkután alkalmazott enoxaparin-nátrium 30 mg/ttkg/nap adagig nem mutatott semmilyen teratogén vagy fötotoxikus hatást. Az enoxaparin nem befolyásolta a fertilitást és a reproduktív képességet a hím és nőstény patkányokon, szubkután alkalmazott 20 mg/ttkg/nap adagokig.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Benzil-alkohol
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Sc. injekció

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén):

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Első felbontás után

Elkészítés után a gyógyszer 25 °C hőmérsékleten tárolva 28 napon át őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását.
Mikrobiológiai okokból felbontás után a gyógyszer 25 °C hőmérsékleten legfeljebb 28 napig tárolható. A felbontás utáni egyéb tárolási idő alkalmazása a felhasználó felelőssége.

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal való hígítás után

Elkészítés után a gyógyszer 25 °C hőmérsékleten tárolva 8 órán át őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását.
Mikrobiológiai okokból a gyógyszert azonnal fel kell használni, kivéve, ha a hígítási módszer kizárja a mikrobiológiai szennyeződést. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználó felelős az elkészített oldat tárolási idejére és a tárolási körülményekre vonatkozó előírások betartásáért.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!
A gyógyszer felbontása és hígítása után érvényes tárolási körülményeket lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml oldat injekciós gumidugóval és fehér alumínium-műanyag kupakkal lezárt, tiszta, színtelen, I-es típusú üvegből készült injekciós üvegben, kartondobozban.

Kiszerelés: 1 vagy 5 db 10 ml oldatot tartalmazó injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az enoxaparin-nátrium biztonságosan beadható injekcióhoz való 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal vagy injekcióhoz való vízzel készült 5%-os glükóz oldattal (lásd 4.2 pont).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)1077 XV Amszterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 15/09/2016
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 26/08/2021

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található

II. MELLÉKLET

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Group Co., Ltd.
No. 1 Rongtian Road, Kengzi Sub-district
Pingshan District, Shenzhen
518122, Kínai Népköztársaság

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varsó
Lengyelország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (1, 2, 6, 10, 20, 50 vagy 90 darabos csomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 2000 NE (20 mg)/0,2 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
enoxaparin-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Mindegyik előretöltött fecskendő (0,2 ml) 2000 NE (20 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecskendő
2 db előretöltött fecskendő
6 db előretöltött fecskendő
10 db előretöltött fecskendő
20 db előretöltött fecskendő
50 db előretöltött fecskendő
2 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
6 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
10 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
20 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
50 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
90 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
6 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
10 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
20 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
2 db előretöltött fecskendő UltraSafe Passive védőhüvellyel
6 db előretöltött fecskendő UltraSafe Passive védőhüvellyel

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan és intravénás alkalmazásra.
Extrakorporális alkalmazásra (a dialízis körben).

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
A hígított oldatot 8 órán belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)1077 XV Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Inhixa 2000 NE (20 mg)/0,2 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 2000 NE (20 mg)/0,2 ml injekcióban
enoxaparin-nátrium
Sc., iv. és extrakorporális alkalmazás

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Techdow

3. LEJÁRATI IDŐ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Inhixa 2000 NE (20 mg)/0,2 ml injekcióban
enoxaparin-nátrium
Sc., iv. és extrakorporális alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 vagy 90 darabos csomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 4000 NE (40 mg) /0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
enoxaparin-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Mindegyik előretöltött fecskendő (0,4 ml) 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

2 db előretöltött fecskendő
5 db előretöltött fecskendő
6 db előretöltött fecskendő
10 db előretöltött fecskendő
20 db előretöltött fecskendő
30 db előretöltött fecskendő
50 db előretöltött fecskendő
2 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
5 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
6 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
10 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
30 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
20 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
50 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
90 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
2 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
6 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
10 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
20 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
50 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
2 db előretöltött fecskendő UltraSafe Passive védőhüvellyel
6 db előretöltött fecskendő UltraSafe Passive védőhüvellyel

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan és intravénás alkalmazásra.
Extrakorporális alkalmazásra (a dialízis körben).

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
A hígított oldatot 8 órán belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)1077 XV Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Inhixa 4000 NE (40 mg)/0,4 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 4000 NE (40 mg)/0,4 ml injekcióban
enoxaparin-nátrium
Sc., iv. és extrakorporális alkalmazás

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Techdow

3. LEJÁRATI IDŐ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Inhixa 4000 NE (40 mg)/0,4 ml injekcióban
enoxaparin-nátrium
Sc., iv. és extrakorporális alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 vagy 50 darabos csomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 6000 NE (60 mg)/0,6 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
enoxaparin-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Mindegyik előretöltött fecskendő (0,6 ml) 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

2 db előretöltött fecskendő
6 db előretöltött fecskendő
10 db előretöltött fecskendő
12 db előretöltött fecskendő
20 db előretöltött fecskendő
24 db előretöltött fecskendő
30 db előretöltött fecskendő
50 db előretöltött fecskendő
2 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
6 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
10 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
12 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
20 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
24 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
30 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
50 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
6 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
10 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
12 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
20 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
24 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
50 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
2 db előretöltött fecskendő UltraSafe Passive védőhüvellyel
10 db előretöltött fecskendő UltraSafe Passive védőhüvellyel

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Subcutan és intravénás alkalmazásra.
Extrakorporális alkalmazásra (a dialízis körben).

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
A hígított oldatot 8 órán belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)1077 XV Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Inhixa 6000 NE (60 mg)/0,6 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 6000 NE (60 mg)/0,6 ml injekcióban
enoxaparin-nátrium
Sc., iv. és extrakorporális alkalmazás

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Techdow

3. LEJÁRATI IDŐ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Inhixa 6000 NE (60 mg)/0,6 ml injekcióban
enoxaparin-nátrium
Sc., iv. és extrakorporális alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 vagy 50 darabos csomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 8000 NE (80 mg)/0,8 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
enoxaparin-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Mindegyik előretöltött fecskendő (0,8 ml) 8000 NE (80 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

2 db előretöltött fecskendő
6 db előretöltött fecskendő
10 db előretöltött fecskendő
12 db előretöltött fecskendő
20 db előretöltött fecskendő
24 db előretöltött fecskendő
30 db előretöltött fecskendő
50 db előretöltött fecskendő
2 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
6 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
10 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
12 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
20 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
24 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
30 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
50 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
6 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
10 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
12 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
20 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
24 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
50 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
2 db előretöltött fecskendő UltraSafe Passive védőhüvellyel
10 db előretöltött fecskendő UltraSafe Passive védőhüvellyel

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan és intravénás alkalmazásra.

Extrakorporális alkalmazásra (a dialízis körben).

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
A hígított oldatot 8 órán belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)1077 XV Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Inhixa 8000 NE (80 mg)/0,8 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 8000 NE (80 mg)/0,8 ml injekcióban
enoxaparin-nátrium
Sc., iv. és extrakorporális alkalmazás

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Techdow

3. LEJÁRATI IDŐ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Inhixa 8000 NE (80 mg)/0,8 ml injekcióban
enoxaparin-nátrium
Sc., iv. és intra-extrakorporális alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 vagy 90 darabos csomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 10 000 NE (100 mg)/1 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
enoxaparin-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Mindegyik előretöltött fecskendő (1 ml) 10 000 NE (100 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

2 db előretöltött fecskendő
6 db előretöltött fecskendő
10 db előretöltött fecskendő
12 db előretöltött fecskendő
20 db előretöltött fecskendő
24 db előretöltött fecskendő
30 db előretöltött fecskendő
50 db előretöltött fecskendő
90 db előretöltött fecskendő
2 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
6 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
10 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
12 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
20 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
24 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
30 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
50 db előretöltött fecskendő védőhüvellyel
6 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
10 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
12 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
20 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
24 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
50 db előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
2 db előretöltött fecskendő UltraSafe Passive védőhüvellyel
10 db előretöltött fecskendő UltraSafe Passive védőhüvellyel

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan és intravénás alkalmazásra.
Extrakorporális alkalmazásra (a dialízis körben).

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
A hígított oldatot 8 órán belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Inhixa 10 000 NE (100 mg)/1 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 10 000 NE (100 mg)/1 ml injekcióban
enoxaparin-nátrium
Sc., iv. és extrakorporális alkalmazás

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Techdow

3. LEJÁRATI IDŐ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Inhixa 10 000 NE (100 mg)/1 ml injekcióban
enoxaparin-nátrium
Sc., iv. és extrakorporális alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (2, 10 vagy 30 darabos csomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 12 000 NE (120 mg)/0,8 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
enoxaparin-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Mindegyik előretöltött fecskendő (0,8 ml) 12 000 NE (120 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

2 db előretöltött fecskendő
10 db előretöltött fecskendő
30 db előretöltött fecskendő
10 db előretöltött fecskendő és tűvédő eszköz dobozban
30 db előretöltött fecskendő és tűvédő eszköz dobozban

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan és intravénás alkalmazásra.
Extrakorporális alkalmazásra (a dialízis körben).

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
A hígított oldatot 8 órán belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)1077 XV Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Inhixa 12 000 NE (120 mg)/0,8 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 12 000 NE (120 mg)/0,8 ml injekcióban
enoxaparin-nátrium
Sc., iv. és extrakorporális alkalmazás

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Techdow

3. LEJÁRATI IDŐ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Inhixa 12 000 NE (120 mg)/0,8 ml injekcióban
enoxaparin-nátrium
Subcutan, intravénás és extrakorporális alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (2, 10 vagy 30 darabos csomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 15 000 NE (150 mg)/1 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
enoxaparin-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Mindegyik előretöltött fecskendő (1 ml) 15 000 NE (150 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

2 db előretöltött fecskendő
10 db előretöltött fecskendő
30 db előretöltött fecskendő
10 db előretöltött fecskendő és tűvédő eszköz dobozban
30 db előretöltött fecskendő és tűvédő eszköz dobozban

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan és intravénás alkalmazásra.
Extrakorporális alkalmazásra (a dialízis körben).

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
A hígított oldatot 8 órán belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)1077 XV Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Inhixa 15 000 NE (150 mg)/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 15 000 NE (150 mg)/1 ml injekcióban
enoxaparin-nátrium
Sc., iv. és extrakorporális alkalmazás

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Techdow

3. LEJÁRATI IDŐ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Inhixa 15 000 NE (150 mg)/1 ml injekcióban
enoxaparin-nátrium
Subcutan, intravénás és extrakorporális alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ TÖBBADAGOS TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 30 000 NE (300 mg)/3 ml oldatos injekció többadagos tartályban
enoxaparin-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 000 NE (100 mg) enoxaparin-nátrium milliliterenként
Mindegyik injekciós üveg (3 ml) 30 000 NE (300 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Benzil-alkohol (további információért olvassa el a betegtájékoztatót)
Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan és intravénás alkalmazásra.
Extrakorporális alkalmazásra (a dialízis körben).

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
A többadagos injekciós üveg tartalmát a felbontás után 28 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)1077 XV Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1132/071

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Inhixa 30 000 NE (300 mg)/3 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÖBBADAGOS TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Inhixa 30 000 NE (300 mg)/3 ml oldatos injekció többadagos tartályban
enoxaparin-nátrium
Subcutan, intravénás és extrakorporális alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ TÖBBADAGOS TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 50 000 NE (500 mg /5 ml oldatos injekció többadagos tartályban
enoxaparin-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 000 NE (100 mg) enoxaparin-nátrium milliliterenként.
Mindegyik többadagos injekciós üveg (5 ml) 50 000 NE (500 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Benzil-alkohol (további információért olvassa el a betegtájékoztatót)
Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
5 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan és intravénás alkalmazásra.
Extrakorporális alkalmazásra (a dialízis körben).

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
A többadagos injekciós üveg tartalmát a felbontás után 28 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)1077 XV Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1132/072

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Inhixa 50 000 NE (500 mg)/5 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÖBBADAGOS TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Inhixa 50 000 NE (500 mg)/5 ml oldatos injekció többadagos tartályban
enoxaparin-nátrium
Subcutan, intravénás és extrakorporális alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ TÖBBADAGOS TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inhixa 100 000 NE (1000 mg) /10 ml oldatos injekció többadagos tartályban
enoxaparin-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 000 NE (100 mg) enoxaparin-nátrium milliliterenként.
Mindegyik többadagos injekciós üveg (10 ml) 100 000 NE (1000 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Benzil-alkohol (további információért olvassa el a betegtájékoztatót)
Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db injekciós üveg
5 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan és intravénás alkalmazásra.
Extrakorporális alkalmazásra (a dialízis körben).

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
A többadagos injekciós üveg tartalmát a felbontás után 28 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)1077 XVAmszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Inhixa 100 000 NE (1000 mg)/10 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÖBBADAGOS TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Inhixa 100 000 NE (1000 mg)/10 ml oldatos injekció többadagos tartályban
enoxaparin-nátrium
Subcutan, intravénás és extrakorporális alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Inhixa 2000 NE (20 mg)/0,2 ml oldatos injekció
Inhixa 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció
Inhixa 6000 NE (60 mg)/0,6 ml oldatos injekció
Inhixa 8000 NE (80 mg)/0,8 ml oldatos injekció
Inhixa 10 000 NE (100 mg)/1 ml oldatos injekció
enoxaparin-nátrium

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Inhixa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Inhixa alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Inhixa-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Inhixa-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Inhixa és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Inhixa hatóanyaga az enoxaparin-nátrium, ami a kis molekulatömegű heparinok (LMWH-k) csoportjába tartozik.

Az Inhixa kétféle módon fejti ki hatását.
1) Megállítja a meglévő vérrögök nagyobbodását. Ez segíti a szervezetet a vérrögök lebontásában, és megakadályozza, hogy azok károsodást okozzanak
2) Megakadályozza a vérrögök kialakulását a vérben.

Az Inhixa alkalmazható:
- A vérben már kialakult rögök kezelésére
- A vérrögképződés megelőzésére a következő helyzetekben:
  - Műtét előtt és azt követően
  - Ha akut betegség miatt mozgásában korlátozott
  - Ha Önnél daganat miatt vérrög keletkezett, a további vérrögök kialakulásának megelőzésére
  - Ha instabil anginában szenved (olyan állapot, amelyben nem jut elég vér a szívbe)
  - Szívroham után
- Megakadályozza a vérrögök képződését a (súlyos veseproblémákban szenvedők kezelésére használt) dializáló készülék csöveiben.

2. Tudnivalók az Inhixa alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Inhixa oldatos injekciót

- Ha allergiás az enoxaparin-nátriumra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Az allergiás reakció tünetei a következők: bőrkiütés, nyelési vagy légzési zavarok, az ajkak, arc, torok vagy a nyelv duzzanata.
- Ha allergiás a heparinra vagy más kis molekulatömegű heparinra, például nadroparinra, tinzaparinra vagy dalteparinra.
- Ha a heparin az elmúlt 100 nap során olyan reakciót váltott ki Önnél, amely miatt súlyosan csökkent a véralvadást biztosító vérlemezkék száma – ezt a reakciót nevezik heparin-indukálta trombocitopéniának –, illetve, ha vérében enoxaparin elleni antitestek találhatók.
- Ha súlyos vérzés vagy a vérzés nagy kockázatával járó állapot áll fenn Önnél (például gyomorfekély, a közelmúltban végzett agy- vagy szemműtét), beleértve a közelmúltban bekövetkezett agyvérzést.
- Ha az INHIXA-t a szervezetében kialakult vérrögök kezelésére alkalmazzák és a következő 24 órában gerincközeli vagy gerincbe adott érzéstelenítést (úgynevezett epidurális érzéstelenítést) vagy lumbálpunkciót fognak alkalmazni Önnél.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Inhixa **nem cserélhető fel** a kis molekulatömegű heparinok csoportjába tartozó más gyógyszerekkel, mivel ezek nem pontosan azonosak, így a hatásuk és alkalmazási módjuk eltérő.

Az Inhixa alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel,

- ha korábban előfordult már Önnél, hogy heparin alkalmazása következtében súlyosan lecsökkent a vérében a vérlemezkék száma
- ha Önnél gerincközeli vagy gerincbe adott érzéstelenítést vagy gerinccsapolást fognak végrehajtani (lásd a „Műtétek és érzéstelenítések” részt): ezen műveletek és az Inhixa alkalmazása között bizonyos időnek kell eltelnie
- ha Önnek beültetett szívbillentyűje van
- ha Ön szívbelhártya-gyulladásban (a szív belső rétegének fertőzése) szenved
- ha korábban gyomorfekélye volt
- ha a közelmúltban sztrókja volt
- ha Önnek magas a vérnyomása
- ha Ön cukorbetegségben szenved, vagy ha a cukorbetegség miatt károsodtak a szemében található vérerek (úgynevezett diabéteszes retinopátia alakult ki)
- ha Önnek a közelmúltban szem- vagy agyműtéte volt
- ha Ön idős (elmúlt 65 éves), különösen, ha 75 évnél is idősebb
- ha Ön vesebetegségben szenved
- ha Ön májbetegségben szenved
- ha Ön sovány vagy túlsúlyos
- ha az Ön vérében túl magas a kálium szintje (ezt vérvétellel lehet ellenőrizni)
- ha Ön jelenleg olyan gyógyszereket szed, amelyek befolyásolják a vérzést (lásd az „Egyéb gyógyszerek és az Inhixa” című részt).

Lehetséges, hogy a gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt, illetve alkalmazása során bizonyos időközönként **vérvizsgálatot** végeznek Önnél; ezzel azt ellenőrzik, hogy a véralvadásért felelős vérlemezkék és a kálium megfelelő mennyiségben találhatók-e a vérében.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Az Inhixa biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az Inhixa

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

- Warfarin – egy további vérhígító gyógyszer
- Acetilszalicilsav (aszpirin vagy ASA), klopidogrel vagy egyéb, a vérrögök kialakulásának megelőzésére alkalmazott gyógyszerek (lásd még a 3. pontban: „Váltás a véralvadásgátló kezelésben”)
- Dextrán injekció – vérpótlásra alkalmazott készítmény
- Ibuprofén, diklofenák, ketorolak vagy egyéb úgynevezett. nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek, amelyeket az ízületi gyulladásban jelentkező fájdalom és duzzanat, valamint egyéb állapotok kezelésére használnak
- Prednizolon, dexametazon vagy más, az asztma, reumatoid artritisz és egyéb állapotok kezelésére használt gyógyszerek
- Olyan gyógyszerek, amelyek hatására megnő a vér káliumszintje, például káliumsók, vízhajtó tabletták, illetve egyes szívgyógyszerek.

Műtétek és érzéstelenítés
Amennyiben gerinccsapolást vagy olyan műtétet végeznek Önnél, amelyben epidurális vagy gerincvelői érzéstelenítést alkalmaznak, szóljon kezelőorvosának, hogy INHIXA kezelés alatt áll. Lásd a „Ne alkalmazza az Inhixa oldatos injekciót” című részt. Tájékoztassa kezelőorvosát arról is, ha bármilyen gerincbántalma van, vagy ha korábban gerincműtétet végeztek Önnél.

Terhesség és szoptatás
Ha Ön terhes, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
Ha Ön terhes és mesterséges szívbillentyűje van, a vérrögök kialakulásának kockázata nagyobb lehet az Ön esetében. Erről kezelőorvosa fogja tájékoztatni Önt.

Ha szoptat vagy szoptatni szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt feltétlenül kérjen tanácsot kezelőorvosától.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Az Inhixa nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Nyomonkövethetőség
Fontos lejegyezni az Ön által alkalmazott Inhixa gyártási tételszámát. Ezért minden alkalommal, amikor újabb doboz Inhixa-t kap, jegyezze le a dátumát és a tételszámát (amely a csomagoláson a Gy. sz. után található), és biztonságos helyen őrizze ezt az információt.

Az Inhixa nátriumot tartalmaz
A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni az Inhixa-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A gyógyszer alkalmazása
- Az INHIXA-t kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek. Ennek oka, hogy ezt a gyógyszert injekcióban kell alkalmazni.
- Lehetséges, hogy otthon folytatnia kell az Inhixa alkalmazását és saját magának kell beadnia a gyógyszert (az ehhez szükséges útmutatást lejjebb találja).
- Az INHIXA-t rendszerint bőr alá adott (szubkután) injekció formájában alkalmazzák.
- Az Inhixa bizonyos szívrohamtípusok és műtétek után vénás injekcióban (intravénásan) is adható.

- Lehetséges, hogy az INHIXA-t a dialízis kezelés kezdetén a szervezetéből kivezető csőbe (artériás szár) vezetik be.

Az Inhixa izomba nem adható.

Mekkora adagot fognak alkalmazni Önnél?
- Kezelőorvosa fogja eldönteni az Inhixa beadandó mennyiségét. Ez az adag az alkalmazás okától függ.
- Ha veseproblémái vannak, lehetséges, hogy kevesebb INHIXA-t adnak be Önnek.

1. A vérében már kialakult vérrögök kezelése
   - Az ajánlott adag naponta egyszer 150 NE (1,5 mg) kilogrammonként az Ön testtömege alapján, vagy naponta kétszer 100 NE (1 mg) kilogrammonként az Ön testtömege alapján.
   - Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia az Inhixa injekciót.

2. Vérrögképződés megakadályozására a következő helyzetekben:
   - ❖ *Műtét vagy olyan időszak, amikor betegség miatt kevesebbet tud mozogni*
     - Az Inhixa adagja attól függ, mekkora a valószínűsége vérrögök kialakulásának az Ön esetében. A beadandó mennyiség vagy 2000 NE (20 mg) naponta egyszer, vagy 4000 NE (40 mg) naponta egyszer.
     - Ha műtétre vár, az első injekciót általában 2 órával vagy 12 órával a műtét előtt adják be Önnek.
     - Ha betegség miatt kevesebbet mozoghat, a javasolt adag naponta egyszer 4000 NE (40 mg) Inhixa.
     - Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia az Inhixa injekciót.

   - ❖ *Ha szívrohama volt*

Az Inhixa kétféle típusú szívroham, az úgynevezett STEMI (az ST-szakasz emelkedésével járó szívizominfarktus) és a nem STEMI (NSTEMI) esetében alkalmazható. Az Önnek beadott Inhixa mennyisége az Ön életkorától és a szívroham típusától függ.

NSTEMI típusú szívroham esetén:
- Az ajánlott adag 12 óránként 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Kezelőorvosa rendszerint acetilszalicilsavat (aszpirint) is rendelni fog Önnek.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia az Inhixa injekciót.

STEMI típusú szívroham esetén 75 éves kor alatt:
- A kezdeti adag 3000 NE (30 mg) Inhixa vénás injekcióban.
- Ezzel egy időben bőr alá adott (szubkután) injekció formájában is beadják Önnek az INHIXA-t. Az ajánlott adag 12 óránként 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Kezelőorvosa rendszerint acetilszalicilsavat (aszpirint) is rendelni fog Önnek.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia az Inhixa injekciót.

STEMI típusú szívroham esetén 75 éves és idősebb betegeknél:
- Az ajánlott adag 12 óránként 75 NE (0,75 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Az Inhixa első két injekcióban beadható maximális adagja 7500 NE (75 mg).
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia az Inhixa injekciót.

Perkután koronária intervenció (PCI) műtét esetében:
Attól függően, mikor alkalmazták Önnél legutóbb az INHIXA-t, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy PCI műtét előtt még egy adag INHIXA-t ad be Önnek. Ez vénás injekció formájában történik.

3. Vérrögképződés megakadályozása a dializáló készülék csöveiben
   - Az ajánlott adag 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
   - Az INHIXA-t a szervezetéből kivezető csőbe (artériás szár) vezetik be a dialízis kezelés kezdetén. Ez a mennyiség rendszerint 4 órás kezelésre elegendő. Szükség esetén azonban

kezelőorvosa beadhat Önnek testtömeg-kilogrammonként további 50–100 NE (0,5–1 mg) INHIXA-t.

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót tűvédő nélküli előretöltött fecskendővel?

Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén**.**

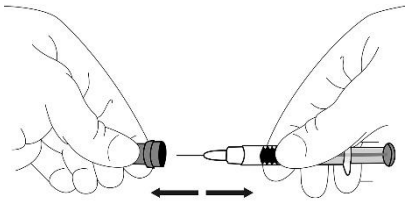
Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások
1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.
3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

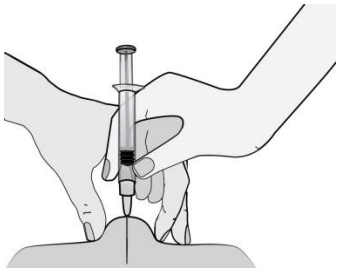


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt.

Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze tanácsolta. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót tűvédővel ellátott előretöltött fecskendővel?

Az Ön által használt előretöltött fecskendő rendelkezik egy tűvédő eszközzel, amely megvédi Önt a tűszúrásos sérülésektől. Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem,

használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

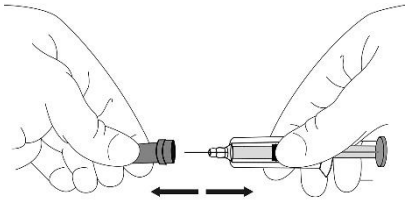
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

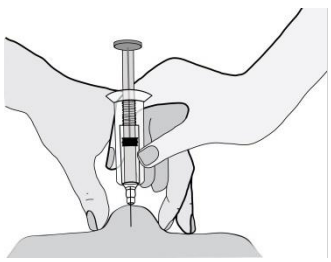


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

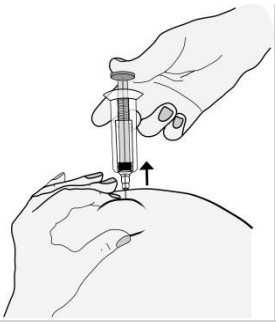
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt. Tartsa benyomva a dugattyút!



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) Tolja be erősen a fecskendő dugattyúját. A műanyag henger alakú biztonsági eszköz automatikusan aktiválódik és teljesen eltakarja a tűt.

11) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót UltraSafe Passive tűvédő eszközzel ellátott előretöltött fecskendővel?

Az Ön által használt előretöltött fecskendő rendelkezik egy UltraSafe Passive tűvédő eszközzel, amely megvédi Önt a tűszúrásos sérülésektől.
Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell

befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

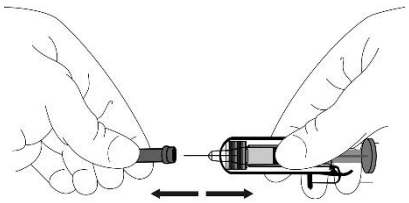
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

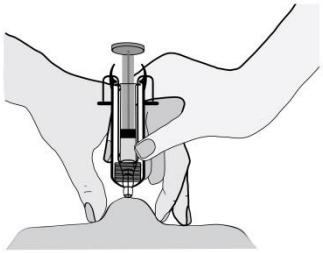


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

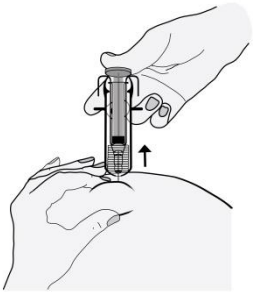
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt. Tartsa benyomva a dugattyút!



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) Engedje el a dugattyút, és hagyja, hogy a fecskendő addig mozduljon el fölfelé, amíg a tű teljes hossza a tűvédő eszközbe kerül, és az a helyére kattan.

11) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze tanácsolta. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót kézi működtetésű tűvédővel ellátott előretöltött fecskendővel?

Az Ön által használt előretöltött fecskendő rendelkezik egy kézi működtetésű tűvédő eszközzel, amely megvédi Önt a tűszúrásos sérülésektől.
Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció”) megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

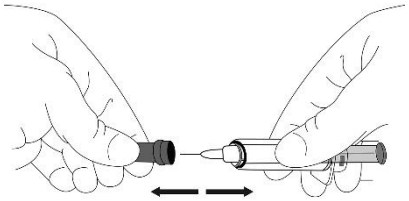
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

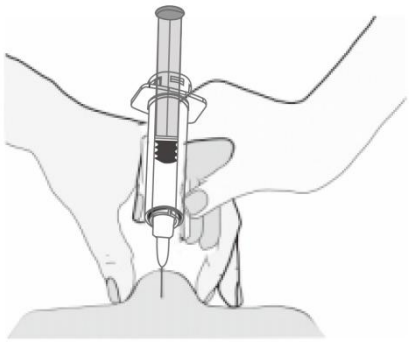


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

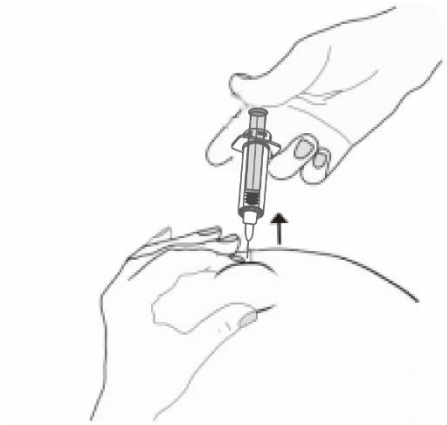
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



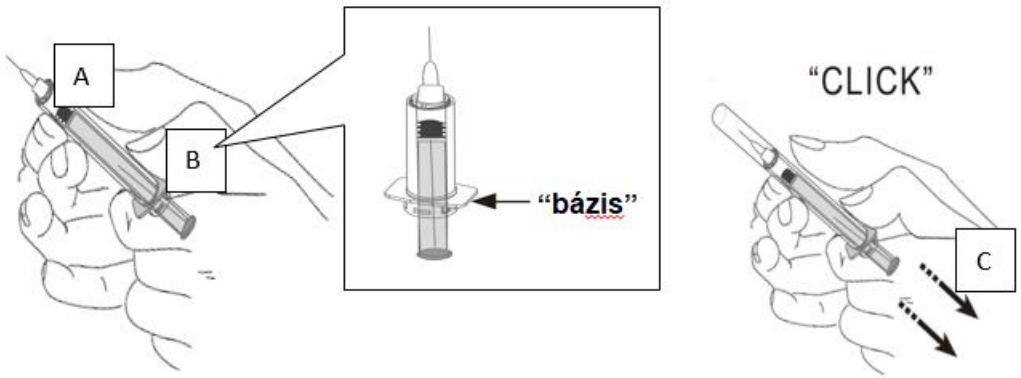
8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt. Tartsa benyomva a dugattyút!



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) Az injekció beadása után egyik kezével szorosan fogja meg a fecskendőtestet (A). A másik kezével fogja meg a fecskendő alapját, a „szárnyait" (B), és húzza meg az alapot, amíg kattanó hangot nem hall (C). Most a használt tű teljesen védett.



11) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

A véralvadásgátló kezelés váltása

- *Váltás az INHIXA-ról a K-vitamin-antagonistáknak nevezett vérhígítókra (például warfarinra)*
  Kezelőorvosa javaslatára vérvizsgálatot végeznek Önnél az úgynevezett INR érték meghatározására, ami alapján kezelőorvosa dönt arról, mikor kell abbahagyni az Inhixa alkalmazását.

- *Váltás a K-vitamin-antagonistáknak nevezett vérhígítókról (pl. warfarin) az INHIXA-ra*
  Hagyja abba a K-vitamin-antagonista szedését. Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendel az úgynevezett INR érték meghatározására, ami alapján ő dönt arról, mikor kell elkezdeni az Inhixa alkalmazását.

- *Váltás az INHIXA-ról szájon át szedhető véralvadásgátló-kezelésre (például apixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán)*
  Hagyja abba az Inhixa alkalmazását. A szájon át szedhető véralvadásgátló szedését 0–2 órával az előtt az időpont előtt kezdje el, amikor a következő Inhixa injekció beadása esedékes lenne, és szedje a gyógyszert az előírt módon.

- *Váltás a szájon át szedhető véralvadásgátló-kezelésről az INHIXA-ra*

Hagyja abba a szájon át alkalmazandó véralvadásgátló szedését. Az Inhixa alkalmazását a szájon át alkalmazandó véralvadásgátló utolsó bevételétől számított 12 óra elteltével kezdje el.

Ha az előírtnál több INHIXA-t alkalmazott
Ha úgy gondolja, hogy túl sok vagy túl kevés INHIXA-t alkalmazott, azonnal értesítse kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét, még akkor is, ha nincsenek tünetei vagy panaszai. Amennyiben egy gyermek véletlenül beadja magának vagy lenyeli az INHIXA-t, azonnal vigye egy kórház sürgősségi osztályára.

Ha elfelejtette alkalmazni az INHIXA-t
Ha elfelejtett beadni magának egy adagot, pótolja, amint eszébe jut. Ne adjon be magának kétszeres adagot ugyanazon a napon a kihagyott adag pótlására. Napló vezetése segítségére lehet abban, hogy ne hagyjon ki adagot.

Ha idő előtt abbahagyja az Inhixa alkalmazását
Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.
Fontos, hogy mindaddig megkapja az Inhixa injekciókat, amíg kezelőorvosa úgy dönt, hogy abbahagyhatja a kezelést. Ha idő előtt abbahagyja az injekció alkalmazását, vérrög alakulhat ki a szervezetében, ami rendkívül veszélyes lehet.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A vérrögképződés megakadályozására szolgáló gyógyszerekhez hasonlóan az Inhixa is okozhat vérzést, amely életveszélyes is lehet. Bizonyos esetekben a vérzés jelei nem egyértelműek.

Ha olyan vérzést tapasztal, amely nem áll el magától, vagy ha jelentős vérzésre utaló tüneteket észlel (szokatlan gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzanat), haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.
Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy szorosabb megfigyelésre van szükség, vagy megváltoztathatja a gyógyszerét.

Hagyja abba az Inhixa alkalmazását és beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha súlyos allergiás reakció bármely jelét (pl. nehézlégzés, ajak-, száj-, torok- vagy szemduzzanat) tapasztalja.

Hagyja abba az enoxaparin alkalmazását és azonnal forduljon orvoshoz, ha a következő tünetek bármelyikét észleli:
- Lázzal járó vörös, pikkelyes, kiterjedt kiütés, a bőr alatt kialakuló csomókkal és hólyagokkal. A tünetek általában a kezelés megkezdésekor jelentkeznek (akut generalizált exantémás pusztulózis).

Haladéktalanul szóljon kezelőorvosának:
- Ha vérrög okozta érelzáródás bármilyen jelét észleli, mint például:
  - görcsös fájdalom, bőrpír, melegségérzet vagy az egyik láb duzzanata – ezek a mély vénás trombózis tünetei
  - légszomj, mellkasi fájdalom, ájulás vagy vér felköhögése – ezek a tüdőembólia tünetei
- Ha fájdalmas, sötétpiros pontokból álló bőr alatti kiütése keletkezik, ami enyhe nyomás hatására sem halványodik el.

Kezelőorvosa vérvizsgálat elvégzését rendelheti el Önnél a vérlemezkeszám ellenőrzésére.

A lehetséges mellékhatások összefoglaló listája:
Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet)
- Vérzés
- A májenzimek vérbeli szintjének növekedése.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)
- A szokásosnál gyakrabban kialakuló véraláfutások, amiket az alacsony vérlemezkeszám okozhat.
- Rózsaszín foltok a bőrön, amelyek főleg az Inhixa injekció beadásának helyén jelennek meg.
- Bőrkiütés (csalánkiütés, urtikária).
- Viszkető, vörös bőr.
- Véraláfutás vagy fájdalom az injekció beadási helyén.
- Csökkent vörösvértestszám.
- Magas vérlemezkeszám a vérben.
- Fejfájás.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)
- Hirtelen jelentkező súlyos fejfájás. Ez az agyban kialakult vérzésre utalhat.
- A gyomor érzékenysége, telítettségérzés, ami vérzésre utalhat.
- Nagy, vörös, szabálytalan alakú foltok a bőrön hólyagokkal vagy azok nélkül.
- Bőrirritáció (helyi irritáció).
- A bőr vagy a szemfehérje besárgulása, és a vizelet sötétebbé válása, ami májproblémára utalhat.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)
- Súlyos allergiás reakció, melynek a jelei lehetnek: bőrkiütés, nyelési vagy légzési nehézségek, az ajkak, arc, torok vagy a nyelv duzzanata.
- A vér káliumszintjének növekedése, ami nagyobb valószínűséggel fordul elő vese- vagy cukorbetegség esetén. Kezelőorvosa a káliumszintet vérvizsgálat elvégzésével ellenőrizheti.
- Az eozinofil nevezetű fehérvérsejtek számának növekedése a vérben. Kezelőorvosa vérvizsgálat elvégzésével ellenőrizheti.
- Hajhullás.
- Csontritkulás (olyan állapot, amelyben a csontok könnyebben törnek), tartós alkalmazást követően.
- Bizsergés, zsibbadás, és izomgyengeség (különösen a test alsó részében) gerinccsapolás vagy gerincvelőbe adott érzéstelenítő alkalmazása után.
- A húgyhólyag vagy a bél működése feletti kontroll elvesztése (nem tudja szabályozni vizeletét, székletét).
- Keményedés vagy csomó az injekció beadási helyén.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Inhixa-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!
Hígítás után az oldatot 8 órán belül fel kell használni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen látható elváltozást észlel az oldat küllemében.

Az Inhixa előretöltött fecskendő kizárólag egyszer használatos. A fel nem használt gyógyszert meg

kell semmisíteni.
Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Inhixa?
- A készítmény hatóanyaga az enoxaparin-nátrium.
  10 000 NE (100 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz milliliterenként.
  2000 NE (20 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 0,2 ml-es előretöltött fecskendőnként.
  4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 0,4 ml-es előretöltött fecskendőnként.
  6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 0,6 ml-es előretöltött fecskendőnként.
  8000 NE (80 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 0,8 ml-es előretöltött fecskendőnként.
  10 000 NE (100 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 1 ml-es előretöltött fecskendőnként.
- Egyéb összetevő az injekcióhoz való víz.

Milyen az Inhixa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
Az Inhixa 2000 NE (20 mg)/0,2 ml - 0,2 ml oldat:
- rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és kék polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben. A fecskendő még tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve vagy kézi tűvédővel; vagy
- rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és fehér polikarbonát dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben. A fecskendő még UltraSafe Passive tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve

Csomag:
1, 2, 6, 10, 20 vagy 50 db előretöltött fecskendő dobozban
2, 6, 10, 20, 50 vagy 90 db előretöltött fecskendő dobozban tűvédő eszközzel
6, 10 vagy 20 előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
2 vagy 6 db előretöltött fecskendő dobozban UltraSafe Passive tűvédő eszközzel

Az Inhixa 4000 NE (40 mg)/0,4 ml - 0,4 ml oldat:
- rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és sárga polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben. A fecskendő még tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve vagy kézi tűvédővel; vagy
- rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és fehér polikarbonát dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben. A fecskendő még UltraSafe Passive tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve

Csomag:
2, 5, 6, 10, 20, 30 vagy 50 db előretöltött fecskendő dobozban
2, 5, 6, 10, 20, 50 vagy 90 db előretöltött fecskendő dobozban tűvédő eszközzel
2, 6, 10, 20 vagy 50 előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
2 vagy 6 db előretöltött fecskendő dobozban UltraSafe Passive tűvédő eszközzel

Az Inhixa 6000 NE (60 mg)/0,6 ml - 0,6 ml oldat:
- rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és narancssárga polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben. A fecskendő még tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve vagy kézi tűvédővel; vagy
- rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és fehér polikarbonát dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben. A fecskendő még UltraSafe Passive tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve

Csomag:
2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 vagy 50 db előretöltött fecskendő dobozban

2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 vagy 50 db előretöltött fecskendő dobozban tűvédő eszközzel
6, 10, 12, 20, 24 vagy 50 előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
2 vagy 10 db előretöltött fecskendő dobozban UltraSafe Passive tűvédő eszközzel

Az Inhixa 8000 NE (80 mg)/0,8 ml - 0,8 ml oldat:
- rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és piros polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben. A fecskendő még tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve vagy kézi tűvédővel; vagy
- rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és fehér polikarbonát dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben. A fecskendő még UltraSafe Passive tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve

Csomag:
2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 vagy 50 db előretöltött fecskendő dobozban
2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 vagy 50 db előretöltött fecskendő dobozban tűvédő eszközzel
6, 10, 12, 20, 24 vagy 50 előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
2 vagy 10 db előretöltött fecskendő dobozban UltraSafe Passive tűvédő eszközzel

Az Inhixa 10 000 NE (100 mg)/1 ml - 1 ml oldat:
- rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és fekete polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben. A fecskendő még tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve vagy kézi tűvédővel; vagy
- rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és fehér polikarbonát dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben. A fecskendő még UltraSafe Passive tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve

Csomag:
2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 vagy 90 db előretöltött fecskendő dobozban
2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 vagy 50 db előretöltött fecskendő dobozban tűvédő eszközzel
6, 10, 12, 20, 24 vagy 50 előretöltött fecskendő kézi tűvédővel
2 vagy 10 db előretöltött fecskendő dobozban UltraSafe Passive tűvédő eszközzel

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)1077 XV Amszterdam
Hollandia

Gyártó
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varsó
Lengyelország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

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

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Inhixa 12 000 NE (120 mg)/0,8 ml oldatos injekció
Inhixa 15 000 NE (150 mg)/1 ml oldatos injekció
enoxaparin-nátrium

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Inhixa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Inhixa alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Inhixa-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Inhixa-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Inhixa és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Inhixa hatóanyaga az enoxaparin-nátrium, ami a kis molekulatömegű heparinok (LMWH-k) csoportjába tartozik.

Az Inhixa kétféle módon fejti ki hatását.
1) Megállítja a meglévő vérrögök nagyobbodását. Ez segíti az Ön szervezetét abban, hogy lebontsa a vérrögöket, és megakadályozza, hogy azok károsodást okozzanak Önnek.
2) Megakadályozza a vérrögök kialakulását a vérben.

Az Inhixa alkalmazható:
- A vérben már kialakult rögök kezelésére
- A vérrögképződés megelőzésére a következő helyzetekben:
  - Műtét előtt és azt követően
  - Ha akut betegség miatt mozgásában korlátozott
  - Ha Önnél daganat miatt vérrög keletkezett, a további vérrögök kialakulásának megelőzésére.
  - Ha instabil anginában szenved (olyan állapot, amelyben nem jut elég vér a szívbe)
  - Szívroham után
- Megakadályozza a vérrögök képződését a (súlyos veseproblémákban szenvedők kezelésére használt) dializáló készülék csöveiben.

2. Tudnivalók az Inhixa alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Inhixa oldatos injekciót
- Ha allergiás az enoxaparin-nátriumra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Az allergiás reakció tünetei a következők: bőrkiütés, nyelési vagy légzési zavarok, az ajkak, arc, torok vagy a nyelv duzzanata.

- Ha allergiás a heparinra vagy más, kis molekulatömegű heparinra, például nadroparinra, tinzaparinra vagy dalteparinra.
- Ha a heparin az elmúlt 100 nap során olyan reakciót váltott ki Önnél, amely miatt súlyosan csökkent a véralvadást biztosító vérlemezkék száma – ezt a reakciót nevezik heparin-indukálta trombocitopéniának –, illetve, ha vérében enoxaparin elleni antitestek találhatók.
- Ha súlyos vérzés vagy a vérzés nagy kockázatával járó állapot áll fenn Önnél (például gyomorfekély, a közelmúltban végzett agy- vagy szemműtét), beleértve a közelmúltban bekövetkezett agyvérzést.
- Ha az Inhixa-t a szervezetében kialakult vérrögök kezelésére alkalmazzák, és a következő 24 órában gerincközeli vagy gerincbe adott érzéstelenítést (úgynevezett epidurális érzéstelenítést) vagy lumbálpunkciót fognak alkalmazni Önnél.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
Az Inhixa **nem cserélhető fel** a kis molekulatömegű heparinok csoportjába tartozó más gyógyszerekkel, mivel ezek nem pontosan azonosak, így a hatásuk és alkalmazási módjuk eltérő.

Az Inhixa alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel,
- ha korábban előfordult már Önnél, hogy heparin alkalmazása következtében súlyosan lecsökkent a vérében a vérlemezkék száma
- ha Önnél gerincközeli vagy gerincbe adott érzéstelenítést vagy gerinccsapolást fognak végrehajtani (lásd a „Műtétek és érzéstelenítések” részt): ezen műveletek és az Inhixa alkalmazása között bizonyos időnek kell eltelnie
- ha Önnek beültetett szívbillentyűje van
- ha Ön szívbelhártya-gyulladásban (a szív belső rétegének fertőzése) szenved
- ha korábban gyomorfekélye volt
- ha a közelmúltban sztrókja volt
- ha Önnek magas a vérnyomása
- ha Ön cukorbetegségben szenved, vagy ha a cukorbetegség miatt károsodtak a szemében található vérerek (úgynevezett diabéteszes retinopátia alakult ki)
- ha Önnek a közelmúltban szem- vagy agyműtéte volt
- ha Ön idős (elmúlt 65 éves), különösen, ha 75 évnél is idősebb
- ha Ön vesebetegségben szenved
- ha Ön májbetegségben szenved
- ha Ön sovány vagy túlsúlyos
- ha az Ön vérében túl magas a kálium szintje (ezt vérvétellel lehet ellenőrizni)
- ha Ön jelenleg olyan gyógyszereket szed, amelyek befolyásolják a vérzést (lásd az „Egyéb gyógyszerek és az Inhixa” című részt).

Lehetséges, hogy a gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt, illetve alkalmazása során bizonyos időközönként vérvizsgálatot végeznek Önnél; ezzel azt ellenőrzik, hogy a véralvadásért felelős vérlemezkék és a kálium megfelelő mennyiségben találhatók-e a vérében.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél
Az Inhixa biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az Inhixa
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.
- Warfarin – egy további vérhígító gyógyszer
- Acetilszalicilsav (aszpirin vagy ASA), klopidogrel vagy egyéb, a vérrögök kialakulásának megelőzésére alkalmazott gyógyszerek (lásd még a 3. pontban: „Váltás a véralvadásgátló kezelésben”)
- Dextrán injekció – vérpótlásra alkalmazott készítmény

- Ibuprofén, diklofenák, ketorolak vagy egyéb úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek, amelyeket az ízületi gyulladásban jelentkező fájdalom és duzzanat, valamint egyéb állapotok kezelésére használnak
- Prednizolon, dexametazon vagy más, az asztma, reumatoid artritisz és egyéb állapotok kezelésére használt gyógyszerek
- Olyan gyógyszerek, amelyek hatására megnő a vér káliumszintje, például káliumsók, vízhajtó tabletták, illetve egyes szívgyógyszerek.

Műtétek és érzéstelenítés
Amennyiben gerinccsapolást vagy olyan műtétet végeznek Önnél, amelyben epidurális vagy gerincvelői érzéstelenítést alkalmaznak, szóljon kezelőorvosának, hogy kezelés alatt áll. Lásd a „Ne alkalmazza az Inhixa oldatos injekciót” című részt. Tájékoztassa kezelőorvosát arról is, ha bármilyen gerincbántalma van, vagy ha korábban gerincműtétet végeztek Önnél.

Terhesség és szoptatás
Ha Ön terhes, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
Ha Ön terhes és mesterséges szívbillentyűje van, a vérrögök kialakulásának kockázata nagyobb lehet az Ön esetében. Erről kezelőorvosa fogja tájékoztatni Önt.

Ha szoptat vagy szoptatni szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt feltétlenül kérjen tanácsot kezelőorvosától.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Az Inhixa nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Nyomonkövethetőség
Fontos lejegyezni az Ön által alkalmazott Inhixa gyártási tételszámát. Ezért minden alkalommal, amikor újabb doboz Inhixa-t kap, jegyezze le a dátumát és a tételszámát (amely a csomagoláson a Gy. sz. után található), és biztonságos helyen őrizze ezt az információt.

Az Inhixa nátriumot tartalmaz
A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni az Inhixa-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A gyógyszer alkalmazása
- Az Inhixa-t kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek. Ennek oka, hogy ezt a gyógyszert injekcióban kell alkalmazni.
- Lehetséges, hogy otthon folytatnia kell az Inhixa alkalmazását és saját magának kell beadnia a gyógyszert (az ehhez szükséges útmutatást lejjebb találja).
- Az Inhixa-t rendszerint bőr alá adott (szubkután) injekció formájában alkalmazzák.
- Az Inhixa bizonyos szívrohamtípusok és műtétek után vénás injekcióban (intravénásan) is adható.
- Lehetséges, hogy az Inhixa-t a dialízis kezelés kezdetén a szervezetéből kivezető csőbe (artériás szár) vezetik be.

Az Inhixa izomba nem adható.

Mekkora adagot fognak alkalmazni Önnél?
- Kezelőorvosa fogja eldönteni az Inhixa beadandó mennyiségét. Ez az adag az alkalmazás okától függ.

- Ha veseproblémái vannak, lehetséges, hogy kevesebb Inhixa-t adnak be Önnek.

1. A vérében már kialakult vérrögök kezelése
- Az ajánlott adag naponta egyszer 150 NE (1,5 mg) kilogrammonként az Ön testtömege alapján, vagy naponta kétszer 100 NE (1 mg) kilogrammonként az Ön testtömege alapján.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia az Inhixa injekciót.

2. Vérrögképződés megakadályozására a következő helyzetekben:
❖ *Műtét vagy olyan időszak, amikor betegség miatt kevesebbet tud mozogni*
- Az Inhixa adagja attól függ, mekkora a valószínűsége vérrögök kialakulásának az Ön esetében. A beadandó mennyiség vagy 2000 NE (20 mg) naponta egyszer, vagy 4000 NE (40 mg) naponta egyszer.
- Ha műtétre vár, az első injekciót általában 2 órával vagy 12 órával a műtét előtt adják be Önnek.
- Ha betegség miatt kevesebbet mozoghat, a javasolt adag naponta egyszer 4000 NE (40 mg) Inhixa.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia az Inhixa injekciót.

❖ *Ha szívrohama volt*
Az Inhixa kétféle típusú szívroham, az úgynevezett STEMI (az ST-szakasz emelkedésével járó szívizominfarktus) és a nem STEMI (NSTEMI) esetében alkalmazható. Az Önnek beadott Inhixa mennyisége az Ön életkorától és a szívroham típusától függ.

NSTEMI típusú szívroham esetén:
- Az ajánlott adag 12 óránként 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Kezelőorvosa rendszerint acetilszalicilsavat (aszpirint) is rendelni fog Önnek.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia az Inhixa injekciót.

STEMI típusú szívroham esetén 75 éves kor alatt:
- A kezdeti adag 3000 NE (30 mg) Inhixa vénás injekcióban.
- Ezzel egy időben bőr alá adott (szubkután) injekció formájában is beadják Önnek az Inhixa-t . Az ajánlott adag 12 óránként 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Kezelőorvosa rendszerint acetilszalicilsavat (aszpirint) is rendelni fog Önnek.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia az Inhixa injekciót.

STEMI típusú szívroham esetén 75 éves és idősebb betegeknél:
- Az ajánlott adag 12 óránként 75 NE (0,75 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Az Inhixa első két injekcióban beadható maximális adagja 7500 NE (75 mg).
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia az Inhixa injekciót.

Perkután koronária intervenció (PCI) műtét esetében:
Attól függően, mikor alkalmazták Önnél legutóbb az Inhixa-t, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy PCI műtét előtt még egy adag Inhixa-t ad be Önnek. Ez vénás injekció formájában történik.

3. Vérrögképződés megakadályozása a dializáló készülék csöveiben
- Az ajánlott adag 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Az Inhixa-t a szervezetéből kivezető csőbe (artériás szár) vezetik be a dialízis kezelés kezdetén. Ez a mennyiség rendszerint 4 órás kezelésre elegendő. Szükség esetén azonban kezelőorvosa beadhat Önnek testtömeg-kilogrammonként további 50–100 NE (0,5–1 mg) Inhixa-t.

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót (előretöltött fecskendővel tűvédő eszköz nélkül)?

Ha Ön képes rá, hogy magának adja be az injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell eljárni, azonnal

beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció”) megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem az, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Tudja biztosan, hogy mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció nem okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve, hogy nem fájdalmas-e.Ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa le azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

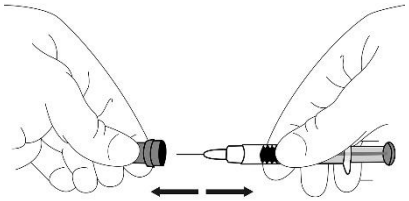
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

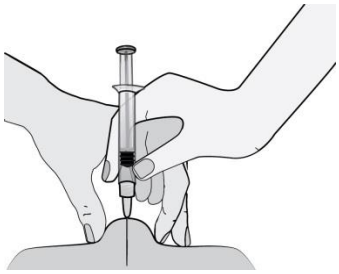


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

5) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

6) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tűt teljes hosszában a bőrredőbe.



8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt.

Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Hogyan kell beadni magának az Inhixa injekciót tűvédővel ellátott előretöltött fecskendővel?

Az Ön által használt előretöltött fecskendő rendelkezik egy tűvédő eszközzel, amely megvédi Önt a tűszúrásos sérülésektől.
Ha Ön képes rá, hogy magának adja be a gyógyszeres injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá. Ha nem biztos benne, hogyan kell eljárni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
A bőr alá adott injekció (ún. „szubkután injekció") megfelelő beadása segít csökkenteni a fájdalmat és a véraláfutást az injekció beadásának helyén.

Mielőtt beadná magának az Inhixa injekciót
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található folyadék átlátszó. Ha nem az, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a küllemében.
- Tudja biztosan, hogy mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg, hogy az utolsó injekció nem okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve nem fájdalmas-e. Ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább

5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az Inhixa öninjekciózására vonatkozó utasítások

1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.

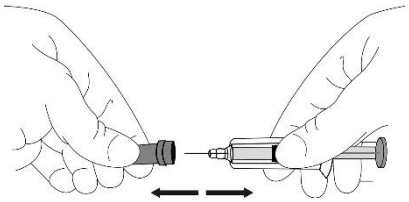
2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Fotelben, támlás heverőn vagy párnákkal megemelt fejrészű ágyban ideális.

3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véraláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

4) Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó műanyag buborékfóliát a dobozból. Nyissa ki a buborékfóliát és vegye ki az előretöltött fecskendőt.

5) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

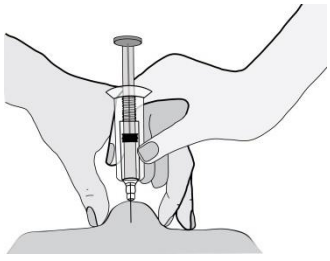


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékot. A légbuborékot nem kell eltávolítani, mivel az gyógyszervesztéshez vezethet. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

6) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

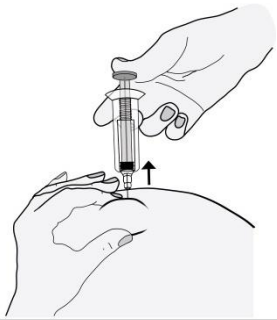
Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa**.

7) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90º-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



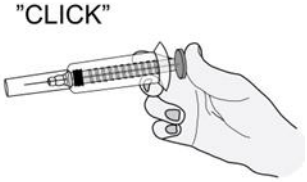
8) Hüvelykujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására beinjekciózza a gyógyszert a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.

9) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt. Tartsa benyomva a dugattyút!



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

10) Tolja be erősen a fecskendő dugattyúját. A műanyag henger alakú biztonsági eszköz automatikusan aktiválódik és teljesen eltakarja a tűt.



11) A használt fecskendőt dobja az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, semmisítse meg, úgy ahogy orvosa vagy gyógyszerésze utasította. Ne dobja a háztartási hulladékba!

A véralvadásgátló kezelés váltása

- *Váltás az Inhixa-ról a K-vitamin-antagonistáknak nevezett vérhígítókra (például warfarinra)*
  Kezelőorvosa javaslatára vérvizsgálatot végeznek Önnél az úgynevezett INR érték meghatározására, ami alapján kezelőorvosa dönt arról, mikor kell abbahagyni az Inhixa alkalmazását.

- *Váltás a K-vitamin-antagonistáknak nevezett vérhígítókról (pl. warfarin) az Inhixa-ra*
  Hagyja abba a K-vitamin-antagonista szedését. Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendel az úgynevezett INR érték meghatározására, ami alapján ő dönt arról, mikor kell elkezdeni az Inhixa alkalmazását.

- *Váltás az Inhixa-ról szájon át szedhető véralvadásgátló-kezelésre (például apixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán)*
  Hagyja abba az Inhixa alkalmazását. A szájon át szedhető véralvadásgátló szedését 0–2 órával az előtt az időpont előtt kezdje el, amikor a következő injekció beadása esedékes lenne, és szedje a gyógyszert az előírt módon.

- *Váltás a szájon át szedhető véralvadásgátló-kezelésről az Inhixa-ra*
  Hagyja abba a szájon át alkalmazandó véralvadásgátló szedését. Az Inhixa alkalmazását a szájon át alkalmazandó véralvadásgátló utolsó bevételétől számított 12 óra elteltével kezdje el.

Ha az előírtnál több Inhixa-t alkalmazott

Ha úgy gondolja, hogy túl sok vagy túl kevés Inhixa-t alkalmazott, azonnal értesítse kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét még akkor is, ha nincsenek tünetei vagy panaszai. Amennyiben egy gyermek véletlenül beadja magának vagy lenyeli az Inhixa-t, azonnal vigye egy kórház sürgősségi osztályára.

Ha elfelejtette alkalmazni az Inhixa-t
Ha elfelejtett beadni magának egy adagot, pótolja, amint eszébe jut. Ne adjon be magának kétszeres adagot ugyanazon a napon a kihagyott adag pótlására. Napló vezetése segítségére lehet abban, hogy ne hagyjon ki adagot.

Ha idő előtt abbahagyja az Inhixa alkalmazását
Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.
Fontos, hogy mindaddig megkapja az Inhixa injekciókat, amíg kezelőorvosa úgy dönt, hogy abbahagyhatja a kezelést. Ha idő előtt abbahagyja az injekció alkalmazását, vérrög alakulhat ki a szervezetében, ami rendkívül veszélyes lehet.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A vérrögképződés megakadályozására szolgáló gyógyszerekhez hasonlóan az Inhixa is okozhat vérzést, amely életveszélyes is lehet. Bizonyos esetekben a vérzés jelei nem egyértelműek.

Ha olyan vérzést tapasztal, amely nem áll el magától, vagy ha jelentős vérzésre utaló tüneteket észlel (szokatlan gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzanat), haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.
Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy szorosabb megfigyelésre van szükség, vagy megváltoztathatja a gyógyszerét.

Hagyja abba az Inhixa alkalmazását és beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha súlyos allergiás reakció bármely jelét (pl. nehézlégzés, ajak-, száj-, torok- vagy szemduzzanat) tapasztalja.

Hagyja abba az enoxaparin alkalmazását és azonnal forduljon orvoshoz, ha a következő tünetek bármelyikét észleli:
- Lázzal járó vörös, pikkelyes, kiterjedt kiütés, a bőr alatt kialakuló csomókkal és hólyagokkal. A tünetek általában a kezelés megkezdésekor jelentkeznek (akut generalizált exantémás pusztulózis).

Haladéktalanul szóljon kezelőorvosának:
- Ha vérrög okozta érelzáródás bármilyen jelét észleli, mint például:
  - görcsös fájdalom, bőrpír, melegségérzet vagy az egyik láb duzzanata – ezek a mély vénás trombózis tünetei
  - légszomj, mellkasi fájdalom, ájulás vagy vér felköhögése – ezek a tüdőembólia tünetei
- Ha fájdalmas, sötétpiros pontokból álló bőr alatti kiütése keletkezik, ami enyhe nyomás hatására sem halványodik el.

Kezelőorvosa vérvizsgálat elvégzését rendelheti el Önnél a vérlemezkeszám ellenőrzésére.

A lehetséges mellékhatások összefoglaló listája
Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet)
- Vérzés
- A májenzimek vérbeli szintjének növekedése.

Gyakori (10 beteg közül legfejebb 1-et érinthet)
- A szokásosnál gyakrabban kialakuló véraláfutások, amiket az alacsony vérlemezkeszám okozhat.
- Rózsaszín foltok a bőrön, amelyek főleg az Inhixa injekció beadásának helyén jelennek meg.
- Bőrkiütés (csalánkiütés, urtikária).
- Viszkető, vörös bőr.

- Véraláfutás vagy fájdalom az injekció beadási helyén.
- Csökkent vörösvértestszám.
- Magas vérlemezkeszám a vérben.
- Fejfájás.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)
- Hirtelen jelentkező súlyos fejfájás. Ez az agyban kialakult vérzésre utalhat.
- A gyomor érzékenysége, telítettségérzés, ami vérzésre utalhat.
- Nagy, vörös, szabálytalan alakú foltok a bőrön hólyagokkal vagy azok nélkül.
- Bőrirritáció (helyi irritáció).
- A bőr vagy a szemfehérje besárgulása, és a vizelet sötétebbé válása, ami májproblémára utalhat.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)
- Súlyos allergiás reakció, melynek a jelei lehetnek: bőrkiütés, nyelési vagy légzési nehézségek, az ajkak, arc, torok vagy a nyelv duzzanata.
- A vér káliumszintjének növekedése, ami nagyobb valószínűséggel fordul elő vese- vagy cukorbetegség esetén. Kezelőorvosa a káliumszintet vérvizsgálat elvégzésével ellenőrizheti.
- Az eozinofil nevezetű fehérvérsejtek számának növekedése a vérben. Kezelőorvosa vérvizsgálat elvégzésével ellenőrizheti.
- Hajhullás.
- Csontritkulás (olyan állapot, amelyben a csontok könnyebben törnek), tartós alkalmazást követően.
- Bizsergés, zsibbadás, és izomgyengeség (különösen a test alsó részében) gerinccsapolás vagy gerincvelőbe adott érzéstelenítő alkalmazása után.
- A húgyhólyag vagy a bél működése feletti kontroll elvesztése (nem tudja szabályozni vizeletét, székletét).
- Keményedés vagy csomó az injekció beadási helyén.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Inhixa-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!
Hígítás után az oldatot 8 órán belül fel kell használni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen látható elváltozást észlel az oldat küllemében.

Az Inhixa előretöltött fecskendő kizárólag egyszer használatos. A fel nem használt gyógyszert meg kell semmisíteni.
Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Inhixa?
- A készítmény hatóanyaga az enoxaparin-nátrium.
  15 000 NE (150 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz milliliterenként.
  12 000 NE (120 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 0,8 ml-es előretöltött fecskendőnként.
  15 000 NE (150 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 1 ml-es előretöltött fecskendőnként.
- Egyéb összetevő az injekcióhoz való víz.

Milyen az Inhixa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
Az Inhixa 12 000 NE (120 mg)/0,8 ml - 0,8 ml oldat rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és lila polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben. A fecskendő még tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve.

Csomag:
- 2, 10 vagy 30 db előretöltött fecskendő dobozban
- 10 vagy 30 db előretöltött fecskendő dobozban és tűvédő eszköz dobozban

Az Inhixa 15 000 NE (150 mg)/1 ml - 1 ml oldat rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és sötétkék polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben. A fecskendő még tűvédő eszközzel is fel lehet szerelve.

Csomag:
- 2, 10 vagy 30 db előretöltött fecskendő dobozban
- 10 vagy 30 db előretöltött fecskendő dobozban és tűvédő eszköz dobozban

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)1077 XV Amszterdam
Hollandia

Gyártó
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varsó
Lengyelország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

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

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Inhixa 30 000 NE (300 mg)/3 ml oldatos injekció többadagos tartályban
Inhixa 50 000 NE (500 mg)/5 ml oldatos injekció többadagos tartályban
Inhixa 100 000 NE (1000 mg)/10 ml oldatos injekció többadagos tartályban
enoxaparin-nátrium

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Inhixa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Inhixa alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Inhixa-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Inhixa-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Inhixa és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Inhixa hatóanyaga az enoxaparin-nátrium, ami a kis molekulatömegű heparinok (LMWH-k) csoportjába tartozik.

Az Inhixa kétféle módon fejti ki hatását.
1) Megállítja a meglévő vérrögök nagyobbodását. Ez segíti az Ön szervezetét abban, hogy lebontsa a vérrögöket, és megakadályozza, hogy azok károsodást okozzanak Önnek.
2) Megakadályozza a vérrögök kialakulását a vérben.

Az Inhixa alkalmazható:
- A vérben már kialakult rögök kezelésére
- A vérrögképződés megelőzésére a következő helyzetekben:
  - Műtét előtt és azt követően
  - Ha akut betegség miatt mozgásában korlátozott
  - Ha Önnél daganat miatt vérrög keletkezett, a további vérrögök kialakulásának megelőzésére.
  - Ha instabil anginában szenved (olyan állapot, amelyben nem jut elég vér a szívbe)
  - Szívroham után

  Megakadályozza a vérrögök képződését a (súlyos veseproblémákban szenvedők kezelésére használt) dializáló készülék csöveiben.

2. Tudnivalók az Inhixa alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Inhixa oldatos injekciót
– ha allergiás az enoxaparin-nátriumra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Az allergiás reakció tünetei a következők: kiütés, nyelési vagy légzési zavarok, az ajkak, arc, torok vagy a nyelv duzzanata.

– ha allergiás a heparinra vagy más kis molekulatömegű heparinra, például nadroparinra, tinzaparinra vagy dalteparinra.
– ha a heparin az elmúlt 100 nap során olyan reakciót váltott ki Önnél, amely miatt súlyosan csökkent a véralvadást biztosító vérlemezkék száma – ezt a reakciót nevezik heparin-indukálta trombocitopéniának –, illetve, ha vérében enoxaparin elleni antitestek találhatók.
– ha súlyos vérzés vagy a vérzés nagy kockázatával járó állapot áll fenn Önnél (például gyomorfekély, a közelmúltban végzett agy- vagy szemműtét), beleértve a közelmúltban bekövetkezett agyvérzést.
– ha az Inhixa-t a szervezetében kialakult vérrögök kezelésére alkalmazzák és a következő 24 órában gerincközeli vagy gerincbe adott érzéstelenítést (úgynevezett epidurális érzéstelenítést) vagy lumbálpunkciót fognak alkalmazni Önnél.
– ha a gyermek koraszülött vagy újszülött, illetve legfeljebb 1 hónapos csecsemő, a súlyos toxicitás, így légzési zavar (úgynevezett zihálás szindróma) kockázata miatt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
Az Inhixa **nem cserélhető fel** a kis molekulatömegű heparinok csoportjába tartozó más gyógyszerekkel, mivel ezek nem pontosan azonosak, így a hatásuk és alkalmazási módjuk eltérő.

Az Inhixa alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel,
- ha korábban előfordult már Önnél, hogy heparin alkalmazása következtében súlyosan lecsökkent a vérében a vérlemezkék száma
- ha Önnél gerincközeli vagy gerincbe adott érzéstelenítést vagy gerinccsapolást fognak végrehajtani (lásd a „Műtétek és érzéstelenítések” részt): ezen műveletek és az Inhixa alkalmazása között bizonyos időnek kell eltelnie
- ha Önnek beültetett szívbillentyűje van
- ha Ön szívbelhártya-gyulladásban (a szív belső rétegének fertőzése) szenved
- ha korábban gyomorfekélye volt
- ha a közelmúltban sztrókja volt
- ha Önnek magas a vérnyomása
- ha Ön cukorbetegségben szenved, vagy ha a cukorbetegség miatt károsodtak a szemében található vérerek (úgynevezett diabéteszes retinopátia alakult ki)
- ha Önnek a közelmúltban szem- vagy agyműtéte volt
- ha Ön idős (elmúlt 65 éves), különösen, ha 75 évnél is idősebb
- ha Ön vesebetegségben szenved
- ha Ön májbetegségben szenved
- ha Ön sovány vagy túlsúlyos
- ha az Ön vérében túl magas a kálium szintje (ezt vérvétellel lehet ellenőrizni)
- ha Ön jelenleg olyan gyógyszereket szed, amelyek befolyásolják a vérzést (lásd az „Egyéb gyógyszerek és az Inhixa” című részt).

Lehetséges, hogy a gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt, illetve alkalmazása során bizonyos időközönként vérvizsgálatot végeznek Önnél; ezzel azt ellenőrzik, hogy a véralvadásért felelős vérlemezkék és a kálium megfelelő mennyiségben találhatók-e a vérében.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél
Az Inhixa biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az Inhixa
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.
- Warfarin – egy további vérhígító gyógyszer
- Acetilszalicilsav (aszpirin vagy ASA), klopidogrel vagy egyéb, a vérrögök kialakulásának megelőzésére alkalmazott gyógyszerek (lásd még a 3. pontban: „Váltás a véralvadásgátló kezelésben”)
- Dextrán injekció – vérpótlásra alkalmazott készítmény

- Ibuprofen, diklofenák, ketorolak vagy egyéb úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek, amelyeket az ízületi gyulladásban jelentkező fájdalom és duzzanat, valamint egyéb állapotok kezelésére használnak
- Prednizolon, dexametazon vagy más, az asztma, reumatoid artritisz és egyéb állapotok kezelésére használt gyógyszerek
- Olyan gyógyszerek, amelyek hatására megnő a vér káliumszintje, például káliumsók, vízhajtó tabletták, illetve egyes szívgyógyszerek.

Műtétek és érzéstelenítés
Amennyiben gerinccsapolást vagy olyan műtétet végeznek Önnél, amelyben epidurális vagy gerincvelői érzéstelenítést alkalmaznak, szóljon kezelőorvosának, hogy INHIXA (és egyéb elnevezéseket) kezelés alatt áll. Lásd a „Ne alkalmazza az Inhixa oldatos injekciót” című részt. Tájékoztassa kezelőorvosát arról is, ha bármilyen gerincbántalma van, vagy ha korábban gerincműtétet végeztek Önnél.

Terhesség és szoptatás
Ha Ön terhes, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
Ha Ön terhes és mesterséges szívbillentyűje van, a vérrögök kialakulásának kockázata nagyobb lehet az Ön esetében. Erről kezelőorvosa fogja tájékoztatni Önt.

Ha szoptat vagy szoptatni szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt feltétlenül kérjen tanácsot kezelőorvosától.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Az Inhixa nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Nyomonkövethetőség
Fontos lejegyezni az Ön által alkalmazott Inhixa gyártási tételszámát. Ezért minden alkalommal, amikor újabb doboz Inhixa-t kap, jegyezze le a dátumát és a tételszámát (amely a csomagoláson a Gyártási szám után található), és biztonságos helyen őrizze ezt az információt.

Az Inhixa nátriumot tartalmaz
A készítmény a javasolt adagolási tartományban kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Az Inhixa benzil-alkoholt tartalmaz
Az Inhixa benzil-alkoholt tartalmaz (45 mg/3 ml; 75 mg/5 ml; 150 mg/10 ml). A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

A benzil-alkoholt kisgyermekeknél súlyos mellékhatások, így légzési problémák (úgynevezett zihálás szindróma) kockázatával hozták összefüggésbe.

Újszülötteknél (legfeljebb 4 hetes korig) kizárólag az orvos javaslatára alkalmazható. Ha a kezelőorvos vagy a gyógyszerész másképpen nem rendeli, kisgyermekeknek (3 éves kor alatt) legfeljebb egy hétig alkalmazható.

Kérje kezelőorvosa vagy a gyógyszerész tanácsát, ha máj- vagy vesebetegségben szenved, illetve, ha terhes vagy szoptat. Ez azért van, mert a benzil-alkohol felhalmozódhat a szervezetében és mellékhatásokat (úgynevezett „metabolikus acidózis”) okozhat.

3. Hogyan kell alkalmazni az Inhixa-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A gyógyszer alkalmazása
- Az Inhixa-t kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek. Ennek oka, hogy ezt a gyógyszert injekcióban kell alkalmazni.
- Lehetséges, hogy otthon folytatnia kell az Inhixa alkalmazását és saját magának kell beadnia a gyógyszert.
- Az Inhixa-t rendszerint bőr alá adott (szubkután) injekció formájában alkalmazzák.
- Az Inhixa bizonyos szívrohamtípusok és műtétek után vénás injekcióban (intravénásan) is adható.
- Lehetséges, hogy az Inhixa-t a dialízis kezelés kezdetén a szervezetéből kivezető csőbe (artériás szár) vezetik be.

Az Inhixa izomba nem adható.

Mekkora adagot fognak alkalmazni Önnél?
- Kezelőorvosa fogja eldönteni az Inhixa beadandó mennyiségét. Ez az adag az alkalmazás okától függ.
- Ha veseproblémái vannak, lehetséges, hogy kevesebb Inhixa-t adnak be Önnek.

1. A vérében már kialakult vérrögök kezelése
- Az ajánlott adag naponta egyszer 150 NE (1,5 mg) kilogrammonként az Ön testtömege alapján, vagy naponta kétszer 100 NE (1 mg) kilogrammonként az Ön testtömege alapján.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia az Inhixa injekciót.

2. Vérrögképződés megakadályozására a következő helyzetekben:
Műtét vagy olyan időszak, amikor betegség miatt kevesebbet tud mozogni
- Az Inhixa adagja attól függ, mekkora a valószínűsége vérrögök kialakulásának az Ön esetében. A beadandó mennyiség vagy 2000 NE (20 mg) naponta egyszer, vagy 4000 NE (40 mg) naponta egyszer.
- Ha műtétre vár, az első injekciót általában 2 órával vagy 12 órával a műtét előtt adják be Önnek.
- Ha betegség miatt kevesebbet mozoghat, a javasolt adag naponta egyszer 4000 NE (40 mg) Inhixa.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia az Inhixa injekciót.

Ha szívrohama volt
Az Inhixa kétféle típusú szívroham, az úgynevezett STEMI (az ST-szakasz emelkedésével járó szívizominfarktus) és a nem STEMI (NSTEMI) esetében alkalmazható. Az Önnek beadott Inhixa mennyisége az Ön életkorától és a szívroham típusától függ.

NSTEMI típusú szívroham esetén:
- Az ajánlott adag 12 óránként 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Kezelőorvosa rendszerint acetilszalicilsavat (aszpirint) is rendelni fog Önnek.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia az Inhixa injekciót.

STEMI típusú szívroham esetén 75 éves kor alatt:
- A kezdeti adag 3000 NE (30 mg) Inhixa vénás injekcióban.
- Ezzel egy időben bőr alá adott (szubkután) injekció formájában is beadják Önnek az Inhixa-t . Az ajánlott adag 12 óránként 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Kezelőorvosa rendszerint acetilszalicilsavat (aszpirint) is rendelni fog Önnek.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia az Inhixa injekciót.

STEMI típusú szívroham esetén 75 éves és idősebb betegeknél:
- Az ajánlott adag 12 óránként 75 NE (0,75 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Az Inhixa első két injekcióban beadható maximális adagja 7500 NE (75 mg).
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia az Inhixa injekciót.

Perkután koronária intervenció (PCI) műtét esetében:

Attól függően, mikor alkalmazták Önnél legutóbb az Inhixa-t, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy PCI műtét előtt még egy adag Inhixa-t ad be Önnek. Ez vénás injekció formájában történik.

3. Vérrögképződés megakadályozása a dializáló készülék csöveiben
- Az ajánlott adag 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Az Inhixa-t a szervezetéből kivezető csőbe (artériás szár) vezetik be a dialízis kezelés kezdetén. Ez a mennyiség rendszerint 4 órás kezelésre elegendő. Szükség esetén azonban kezelőorvosa beadhat Önnek testtömeg-kilogrammonként további 50–100 NE (0,5–1 mg) Inhixa-t.

A véralvadásgátló kezelés váltása
Váltás az Inhixa-ról a K-vitamin-antagonistáknak nevezett vérhígítókra (például warfarinra)
Kezelőorvosa javaslatára vérvizsgálatot végeznek Önnél az úgynevezett INR érték meghatározására, ami alapján kezelőorvosa dönt arról, mikor kell abbahagyni az Inhixa alkalmazását.

Váltás a K-vitamin-antagonistáknak nevezett vérhígítókról (pl. warfarin) az Inhixa-ra
Hagyja abba a K-vitamin-antagonista szedését. Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendel az úgynevezett INR érték meghatározására, ami alapján ő dönt arról, mikor kell elkezdeni az Inhixa alkalmazását.

Váltás az Inhixa-ról szájon át szedhető véralvadásgátló-kezelésre (például apixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán)
Hagyja abba az Inhixa alkalmazását. A szájon át szedhető véralvadásgátló szedését 0–2 órával az előtt az időpont előtt kezdje el, amikor a következő injekció beadása esedékes lenne, és szedje a gyógyszert az előírt módon.

Váltás a szájon át szedhető véralvadásgátló-kezelésről az Inhixa-ra
Hagyja abba a szájon át alkalmazandó véralvadásgátló szedését. Az Inhixa alkalmazását a szájon át alkalmazandó véralvadásgátló utolsó bevételétől számított 12 óra elteltével kezdje el.

Ha az előírtnál több Inhixat alkalmazott
Ha úgy gondolja, hogy túl sok vagy túl kevés Inhixa-t alkalmazott, azonnal értesítse kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét, még akkor is, ha nincsenek tünetei vagy panaszai. Amennyiben egy gyermek véletlenül beadja magának vagy lenyeli az Inhixa-t, azonnal vigye egy kórház sürgősségi osztályára.

Ha elfelejtette alkalmazni az Inhixa-t
Ha elfelejtett beadni magának egy adagot, pótolja, amint eszébe jut. Ne adjon be magának kétszeres adagot ugyanazon a napon a kihagyott adag pótlására. Napló vezetése segítségére lehet abban, hogy ne hagyjon ki adagot.

Ha idő előtt abbahagyja az Inhixa alkalmazását
Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.
Fontos, hogy mindaddig megkapja az Inhixa injekciókat, amíg kezelőorvosa úgy dönt, hogy abbahagyhatja a kezelést. Ha idő előtt abbahagyja az injekció alkalmazását, vérrög alakulhat ki a szervezetében, ami rendkívül veszélyes lehet.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A vérrögképződés megakadályozására szolgáló gyógyszerekhez hasonlóan az Inhixa is okozhat vérzést, amely életveszélyes is lehet. Bizonyos esetekben a vérzés jelei nem egyértelműek.

Ha olyan vérzést tapasztal, amely nem áll el magától, vagy ha jelentős vérzésre utaló tüneteket észlel (szokatlan gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzanat), haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy szorosabb megfigyelésre van szükség, vagy megváltoztathatja a gyógyszerét.

Hagyja abba az Inhixa alkalmazását és beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha súlyos allergiás reakció bármely jelét (pl. nehézlégzés, ajak-, száj-, torok- vagy szemduzzanat) tapasztalja.

Hagyja abba az enoxaparin alkalmazását és azonnal forduljon orvoshoz, ha a következő tünetek bármelyikét észleli:
- Lázzal járó vörös, pikkelyes, kiterjedt kiütés, a bőr alatt kialakuló csomókkal és hólyagokkal. A tünetek általában a kezelés megkezdésekor jelentkeznek (akut generalizált exantémás pusztulózis).

Haladéktalanul szóljon kezelőorvosának:
– ha vérrög okozta érelzáródás bármilyen jelét észleli, mint például:
  – görcsös fájdalom, bőrpír, melegségérzet vagy az egyik láb duzzanata – ezek a mély vénás trombózis tünetei
  – légszomj, mellkasi fájdalom, ájulás vagy vér felköhögése – ezek a tüdőembólia tünetei
– ha fájdalmas, sötétpiros pontokból álló bőr alatti kiütése keletkezik, ami enyhe nyomás hatására sem halványodik el.

Kezelőorvosa vérvizsgálat elvégzését rendelheti el Önnél a vérlemezkeszám ellenőrzésére.

A lehetséges mellékhatások összefoglaló listája

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet)
- Vérzés
- A májenzimek vérbeli szintjének növekedése.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)
- A szokásosnál gyakrabban kialakuló véraláfutások, amiket az alacsony vérlemezkeszám okozhat.
- Rózsaszín foltok a bőrön, amelyek főleg az Inhixa injekció beadásának helyén jelennek meg.
- Bőrkiütés (csalánkiütés, urtikária).
- Viszkető, vörös bőr.
- Véraláfutás vagy fájdalom az injekció beadási helyén.
- Csökkent vörösvértestszám.
- Magas vérlemezkeszám a vérben.
- Fejfájás.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)
- Hirtelen jelentkező súlyos fejfájás. Ez az agyban kialakult vérzésre utalhat.
- A gyomor érzékenysége, telítettségérzés, ami vérzésre utalhat.
- Nagy, vörös, szabálytalan alakú foltok a bőrön hólyagokkal vagy azok nélkül.
- Bőrirritáció (helyi irritáció).
- A bőr vagy a szemfehérje besárgulása, és a vizelet sötétebbé válása, ami májproblémára utalhat.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)
- Súlyos allergiás reakció, melynek a jelei lehetnek: bőrkiütés, nyelési vagy légzési nehézségek, az ajkak, arc, torok vagy a nyelv duzzanata.
- A vér káliumszintjének növekedése, ami nagyobb valószínűséggel fordul elő vese- vagy cukorbetegség esetén. Kezelőorvosa a káliumszintet vérvizsgálat elvégzésével ellenőrizheti.
- Az eozinofil nevezetű fehérvérsejtek számának növekedése a vérben. Kezelőorvosa vérvizsgálat elvégzésével ellenőrizheti.
- Hajhullás.
- Csontritkulás (olyan állapot, amelyben a csontok könnyebben törnek), tartós alkalmazást követően.
- Bizsergés, zsibbadás, és izomgyengeség (különösen a test alsó részében) gerinccsapolás vagy gerincvelőbe adott érzéstelenítő alkalmazása után.

- A húgyhólyag vagy a bél működése feletti kontroll elvesztése (nem tudja szabályozni vizeletét, székletét).
- Keményedés vagy csomó az injekció beadási helyén.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Inhixa-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

Az első felbontás után

Felbontás után a gyógyszer 25 °C hőmérsékleten tárolva 28 napon át őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását.
Mikrobiológiai okokból felbontás után a gyógyszer 25 °C hőmérsékleten legfeljebb 28 napig tárolható. A felbontás utáni egyéb tárolási idő alkalmazása a felhasználó felelőssége.

A 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúzióval vagy 5% glükóz oldatos infúzióval való hígítás után

Elkészítés után a gyógyszer 25 °C hőmérsékleten tárolva 8 órán át őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását.
Mikrobiológiai okokból a gyógyszert azonnal fel kell használni, kivéve, ha a hígítási módszer kizárja a mikrobiológiai szennyeződést. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználó felelős az elkészített oldat tárolási idejére és a tárolási körülményekre vonatkozó előírások betartásáért.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen látható elváltozást észlel az oldat küllemében.

A fel nem használt gyógyszert meg kell semmisíteni.
Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Inhixa?
- A készítmény hatóanyaga az enoxaparin-nátrium.
  100 mg enoxaparin-nátriumot tartalmaz milliliterenként.
  30 000 NE (300 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 3,0 ml-es injekciós üvegenként.
  50 000 NE (500 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 5,0 ml-es injekciós üvegenként.
  100 000 NE (1000 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 10,0 ml-es injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők a benzil-alkohol (lásd 2. pont) és az injekcióhoz való víz.

Milyen az Inhixa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
3 ml oldat injekciós gumidugóval és fehér alumínium-műanyag kupakkal lezárt, tiszta, színtelen, I-es típusú üvegből készült injekciós üvegben, kartondobozban.

Kiszerelés: 1 db oldatot tartalmazó injekciós üveg.

5 ml oldat injekciós gumidugóval és szürke alumínium-műanyag kupakkal lezárt, tiszta, színtelen, I-es típusú üvegből készült injekciós üvegben, kartondobozban.

Kiszerelés: 5 db oldatot tartalmazó injekciós üveg.

10 ml oldat injekciós gumidugóval és fehér alumínium-műanyag kupakkal lezárt, tiszta, színtelen, I-es típusú üvegből készült injekciós üvegben, kartondobozban.

Kiszerelés: 1 vagy 5 db oldatot tartalmazó injekciós üveg.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)1077 XV Amszterdam
Hollandia

Gyártó
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varsó
Lengyelország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

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

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.