I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 2000 TV (20 mg)/0,2 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

10 000 TV/ml (100 mg/ml) injekcinis tirpalas

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 2 000 anti-Xa TV (atitinkamai 20 mg) enoksaparino natrio druskos (*enoxaparinum natricum*) 0,2 ml injekcinio vandens.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

Enoksaparino natrio druska yra biologinė medžiaga, gaminama atliekant iš kiaulių žarnų gleivinės gauto heparino benzilo esterio šarminę depolimerizaciją.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte (injekcija).

Skaidrus bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Inhixa skirtas vartoti suaugusiesiems toliau nurodytais atvejais.

- Venų tromboembolijos profilaktikai vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams, ypač jeigu atliekamos ortopedinės arba bendrosios chirurgijos, įskaitant onkologinę, operacijos.
- Venų tromboembolijos profilaktikai terapiniams pacientams, kurie serga ūmine liga (pvz., ūminiu širdies nepakankamumu, ūminiu kvėpavimo nepakankamumu, sunkia infekcine arba reumatine liga), jeigu gebėjimas judėti yra apribotas ir yra padidėjusi venų tromboembolijos rizika.
- Giliųjų venų trombozei (GVT) ir plaučių embolijai (PE) gydyti, išskyrus atvejus, kai tikėtina, kad PE gydyti prireiks trombolizinės terapijos arba chirurginio gydymo.
- Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinis gydymas ir jų pasikartojimo prevencija aktyviu vėžiu sergantiems pacientams.
- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu.
- Esant ūminiam koronariniam sindromui:
  - Nestabiliajai krūtinės anginai ir miokardo infarktui be ST segmento pakilimo (*non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) gydyti, derinyje su per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi.
  - Ūminiam miokardo infarktui su ST segmento pakilimu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) gydyti, įskaitant pacientus, kurie bus gydomi tik vaistiniais preparatais ar kuriems vėliau bus atliekama perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Venų tromboembolijos profilaktika vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams
Individualią tromboembolijos riziką galima nustatyti naudojant validuotą rizikos stratifikavimo modelį.

- Pacientams, kuriems yra vidutinė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 2 000 TV (20 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą. Įrodyta, kad gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze pradėjimas prieš operaciją (iki operacijos likus 2 valandoms) yra veiksmingas ir saugus, atliekant vidutinės rizikos operaciją.
  Vidutinės rizikos pacientams gydymą enoksaparino natrio druska reikia tęsti ne trumpiau kaip 7–10 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Profilaktiką reikia tęsti tol, kol paciento gebėjimas judėti nebebus reikšmingai sumažėjęs.
- Pacientams, kuriems yra didelė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą, gydymą rekomenduojama pradėti likus 12 valandų iki operacijos. Jeigu profilaktiką reikia pradėti anksčiau nei likus 12 valandų iki operacijos (pvz., didelės rizikos pacientams, laukiantiems atidėtos ortopedinės operacijos), paskutinė injekcija turi būti atlikta likus ne daugiau kaip 12 valandų iki operacijos, profilaktika turi būti pratęsta po operacijos praėjus 12 valandų.
  - Jeigu atliekama didelė ortopedinė operacija, rekomenduojama ilgesnė trombozės profilaktika iki 5 savaičių.
  - Jeigu atliekama pilvo ar dubens srities onkologinė operacija, pacientams, kuriems yra didelė venų tromboembolijos (VTE) rizika, rekomenduojama pailginta trombozės profilaktika iki 4 savaičių.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams pacientams
Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą.
Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas mažiausiai 6–14 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Ilgesnio kaip 14 dienų gydymo nauda nenustatyta.

GVT ir PE gydymas
Enoksaparino natrio druska gali būti leidžiama po oda kartą per parą (150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio)) arba du kartus per parą (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio)). Dozavimo schemą gydytojas turi pasirinkti remdamasis individualiu vertinimu, įskaitant tromboembolijos rizikos ir kraujavimo rizikos įvertinimą. 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozė, vartojama kartą per parą, skiriama pacientams, kuriems nėra komplikacijų ir kuriems VTE pasikartojimo rizika yra maža. Du kartus per parą vartojama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė yra skiriama visiems kitiems pacientams, pvz., nutukusiems, sergantiems simptomine PE, vėžiu, pasikartojančia VTE arba proksimaline (klubinės venos [*v. iliaca*]) tromboze.

Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas vidutiniškai 10 dienų. Kai reikia, turi būti pradedami vartoti geriamieji antikoaguliantai (žr. „Gydymo enoksaparino natrio druskos ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą“ 4.2 skyriaus pabaigoje).

Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinio gydymo ir jų pasikartojimo prevencijos pacientams, sergantiems aktyviu vėžiu atveju, gydytojai turi atidžiai įvertinti kiekvieno paciento individualią tromboembolijos ir kraujavimo riziką.
Rekomenduojama dozė yra 100 TV/kg (1 mg/kg), suleidžiama po oda du kartus per parą 5-10 dienų, po to iki 6 mėnesių po 150 TV/kg (1,5 mg/kg) vieną kartą per parą suleidžiama po oda. Nuolatinio gydymo antikoaguliantais naudą reikia iš naujo įvertinta po 6 gydymo mėnesių.

Trombų susidarymo profilaktika hemodializės metu
Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio).
Jeigu yra didelė kraujavimo rizika, dozę reikia mažinti iki 50 TV/kg (0,5 mg/kg), jeigu yra dviguba kraujagyslinė prieiga, arba iki 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio), jeigu yra viena kraujagyslinė prieiga.

Hemodializės metu enoksaparino natrio druską reikia leisti į arterinę apytakos atšaką dializės pradžioje. Tokios dozės poveikio paprastai pakanka 4 valandų procedūrai, tačiau jeigu randama fibrino žiedų, pvz., kai dializė užtrunka ilgiau nei įprasta, galima suleisti papildomą 50–100 TV/kg kūno svorio (0,5–1 mg/kg kūno svorio) dozę.

Duomenų apie enoksaparino natrio druskos vartojimą gydymui arba profilaktikai hemodializės metu nėra.

Ūminis koronarinis sindromas: nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI bei ūminio STEMI gydymas

- Gydant nestabiliąją krūtinės anginą ir NSTEMI rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio), ji leidžiama po oda kas 12 valandų, kartu skiriant ir antitrombocitinį gydymą. Gydymą būtina tęsti ne mažiau kaip 2 dienas ir iki tol, kol stabilizuosis klinikinė būklė, įprastinė gydymo trukmė yra 2–8 dienos.
  Acetilsalicilo rūgštį rekomenduojama vartoti visiems pacientams, jeigu nėra kontraindikacijų; pradinė įsotinamoji dozė yra 150–300 mg (acetilsalicilo rūgštimi negydytiems pacientams), palaikomoji ilgai vartojama paros dozė yra 75–325 mg, neatsižvelgiant į gydymo strategiją.

- Gydant ūminį STEMI rekomenduojama į veną suleisti vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę ir po oda suleisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę. Po to kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 10 000 TV (100 mg)). Kartu būtina skirti tinkamą antitrombocitinį gydymą, pvz., per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi (po 75–325 mg kartą per parą), jeigu nėra kontraindikacijų. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 8 dienos arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvyks anksčiau). Jeigu kartu vartojama trombolitikų (fibrinui specifinių ar nespecifinių), enoksaparino natrio druską reikia suleisti laikotarpiu 15 minučių iki ir 30 minučių po gydymo fibrinolitikais pradžios.
  - Apie dozavimą ≥ 75 metų pacientams žr. poskyrį „Senyviems pacientams“.
  - Jeigu pacientams, kuriems atliekama PVAI, paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda buvo suleista likus mažiau kaip 8 valandoms iki baliono išpūtimo, papildomos dozės leisti nereikia. Jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną reikia suleisti smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę.

Ypatingos populiacijos

Vaikai
Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti.

Senyvi pacientai
Visoms indikacijoms, išskyrus STEMI, dozės senyviems pacientams mažinti nereikia, nebent yra sutrikusi inkstų funkcija (žr. toliau esantį poskyrį „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyrių).
Gydant ūminį STEMI, senyviems ≥ 75 metų pacientams negalima leisti pradinės smūginės dozės į veną. Iš pradžių kas 12 valandų po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 7 500 TV (75 mg), vėliau po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė). Informacijos apie dozavimą senyviems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pateikiama toliau esančiame poskyryje „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyriuje.

Sutrikusi kepenų funkcija
Duomenų apie pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra nedaug (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius), todėl gydant tokius pacientus būtinas atsargumas (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)

- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas

Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.

Dozavimo lentelė pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–30 ml/min.).

Indikacija	Dozavimo schema
Venų tromboembolijos profilaktika	2 000 TV (20 mg) po oda kartą per parą
GVT ir PE gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Ūminio STEMI gydymas (jaunesniems kaip 75 metų pacientams)	1 x 3 000 TV (30 mg) smūginė dozė į veną ir 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas
Ūminio STEMI gydymas (vyresniems kaip 75 metų pacientams)	Smūginė dozė į veną neleidžiama, 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas

Rekomenduojamas dozės koregavimas netaikomas hemodializės indikacijai.

Vidutinio sunkumo ir lengvas inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) ir lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama, tačiau patariama atidžiai stebėti klinikinę būklę.

Vartojimo metodas

Inhixa nėra skirtas leisti į raumenis, todėl neturėtų būti vartojamas šiuo būdu.

Venų tromboembolijos profilaktikai po operacijos, GVT ir PE gydymui, išplėstiniam GVT ir PE gydymui aktyviu vėžiu sergantiems pacientams, nestabiliosios krūtinės anginos bei NSTEMI gydymui enoksaparino natrio druska turi būti leidžiama po oda.

- Ūminio STEMI gydymas pradedamas viena smūgine į veną suleidžiama doze, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.
- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu enoksaparino natrio druskos leidžiama į dializės apytakos arterinę atšaką.

Vienkartiniai užpildyti švirkštai yra paruošti naudoti.

Jeigu naudojamos ampulės ar daugiadoziai flakonai, siekiant užtikrinti tikslaus vaistinio preparato kiekio įtraukimą, rekomenduojama naudoti tuberkulino arba ekvivalentiškus švirkštus.

Injekcijos po oda metodas

Injekciją geriausia atlikti gulinčiam pacientui. Enoksaparino natrio druska leidžiama giliai po oda.

Naudojant užpildytus švirkštus, prieš injekciją oro burbuliukų išstumti iš švirkšto nereikia, kad nebūtų prarasta vaistinio preparato. Jeigu injekuojamą vaistinio preparato kiekį reikia koreguoti pagal paciento kūno svorį, reikia naudoti graduotus užpildytus švirkštus ir perteklių išstumti prieš suleidžiant vaistinį preparatą. Reikia žinoti, kad kai kuriais atvejais tikslios dozės dėl švirkšto gradavimo pasiekti neįmanoma, todėl tokiais atvejais tūrį reikia suapvalinti iki artimiausios gradavimo padalos.

Reikia leisti pakaitomis į kairiąją ir dešiniąją priekinę arba užpakalinę šoninę pilvo sienos sritį.

Visą adatą reikia statmenai įsmeigti į švelniai nykščiu ir smiliumi suimtą odos klostę. Odos klostės negalima atleisti tol, kol injekcija nebus užbaigta. Po vaistinio preparato suleidimo injekcijos vietos trinti negalima.

Pastaba, susijusi su užpildytais švirkštais, turinčiais automatinę saugumo sistemą: saugumo sistema suaktyvinama injekcijos pabaigoje (žr. 6.6 skyriuje pateikiamas instrukcijas).

Jeigu pacientas injekciją atlieka pats, jam būtina nurodyti laikytis instrukcijų, pateikiamų šio vaistinio preparato pakuotėje esančiame pacientui skirtame pakuotės lapelyje.

Smūginės dozės injekcija į veną (tik ūminio STEMI indikacijai)

Ūminio STEMI gydymas pradedamas vienos smūginės dozės injekcija į veną, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.
Injekcijai į veną galima naudoti daugiadozį flakoną arba užpildytą švirkštą.
Enoksaparino natrio druską reikia leisti per intraveninę sistemą. Jos negalima maišyti ar vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais. Siekiant išvengti galimo enoksaparino natrio druskos susimaišymo su kitais vaistiniais preparatais, pasirinktą intraveninę sistemą būtina praplauti pakankamu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje kiekiu prieš enoksaparino natrio druskos smūginės dozės leidimą į veną ir po to, kad būtų išvalyta vaistinio preparato leidimo jungtis.
Enoksaparino natrio druską galima saugiai vartoti kartu su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu.

Pradinė smūginė 3 000 TV (30 mg) dozė
Pradinei smūginei 3 000 TV (30 mg) dozei suleisti reikia naudoti enoksaparino natrio druskos graduotą užpildytą švirkštą: reikia išstumti perteklinį tūrį, kad švirkšte liktų tik 3 000 TV (30 mg). Tada 3 000 TV (30 mg) dozę galima tiesiogiai leisti į intraveninę sistemą.

Papildoma smūginė dozė PVAI atveju, jeigu paskutinė dozė po oda suleista likus daugiau nei 8 valandoms iki baliono išpūtimo
Jeigu pacientui atliekama PVAI ir paskutinė dozė po oda buvo suleista likus daugiau nei 8 valandoms iki baliono išpūtimo, reikia į veną suleisti papildomą smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) dozę.

Siekiant užtikrinti, kad būtų suleistas tikslus mažas tūris, vaistinį preparatą rekomenduojama atskiesti iki 300 TV/ml (3 mg/ml).
Norint gauti 300 TV/ml (3 mg/ml) tirpalą, naudojant 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos užpildytą švirkštą, rekomenduojama naudoti 50 ml infuzijų maišelį (t. y. natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalą, kaip nurodyta toliau.
Švirkštu iš infuzijų maišelio ištraukiama 30 ml skysčio ir jis išpilamas. Visas 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos užpildyto švirkšto turinys suleidžiamas į maišelyje likusius 20 ml. Maišelio turinys švelniai sumaišomas. Švirkštu įtraukiamas reikiamas praskiesto tirpalo tūris ir suleidžiamas į intraveninę sistemą.

Pabaigus skiedimą, tūrį, kurį reikia injekuoti, galima apskaičiuoti pagal formulę [praskiesto tirpalo tūris (ml) = paciento kūno svoris (kg) x 0,1] arba naudojant toliau esančią lentelę. Praskiestą tirpalą rekomenduojama paruošti prieš pat vartojimą.

Per intraveninę sistemą suleidžiamas tūris po skiedimo užbaigimo, esant 300 TV (3 mg)/ml koncentracijai

Kūno svoris	**Reikiama dozė 30 TV/kg (0,3 mg/kg)**	**Injekuojamas tūris, kai praskiesta iki galutinės 300 TV (3 mg)/ml koncentracijos**	
[kg]	**TV**	**[mg]**	**[ml]**
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injekcija į arterinę atšaką

Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu vaistinis preparatas leidžiamas į dializės apytakos arterinę atšaką.

Gydymo enoksaparino natrio druska ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą

Gydymo enoksaparino natrio druska ir vitamino K antagonistais (VKA) keitimas vienas į kitą
Būtina sustiprinti klinikinės būklės ir laboratorinių tyrimų rodmenų [protrombino laiko, išreikšto kaip tarptautinis normalizuotas santykis (TNS)] stebėjimą, kad būtų stebimas VKA poveikis.
Maksimalus VKA poveikis pasireiškia po tam tikro laikotarpio, todėl gydymą stabilia enoksaparino natrio druskos doze būtina tęsti pakankamą laikotarpį, kol TNS taps palaikomas norimose terapinėse ribose (tai turi būti patvirtinta dviem iš eilės atliktais tyrimais).
VKA vartojantiems pacientams jų vartojimą reikia nutraukti ir pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę suleisti po to, kai TNS tampa mažesnis nei terapinė riba.

Gydymo enoksaparino natrio druska ir tiesioginiais geriamaisiais antikoaguliantais (TGA) keitimas vienas į kitą
Enoksaparino natrio druska gydomiems pacientams jo vartojimą nutraukti ir pradėti vartoti TGA reikia likus 0–2 valandoms iki laiko, kai reikia suleisti kitą enoksaparino natrio druskos dozę (reikia remtis TGA preparato charakteristikų santrauka).
TGA gydomiems pacientams pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę reikia suleisti tuo metu, kai reikia vartoti kitą TGA dozę.

Vartojimas atliekant spinalinę ir epidurinę anesteziją ar juosmeninę punkciją

Jeigu gydytojas nusprendžia suleisti antikoaguliantą, kai atliekama epidurinė ar spinalinė anestezija arba juosmeninė punkcija, rekomenduojama atidžiai stebėti neurologinę būklę, kadangi yra hematomos nugaros smegenyse ir (ar) smegenų kamiene susidarymo rizika (žr. 4.4 skyrių).

- *Dozės, vartojamos profilaktikai*

Būtinas mažiausiai 12 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos profilaktinės dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo.
Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 12 valandų pertrauka.
Jeigu kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., reikia apsvarstyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 24 valandų reikalingumą.
Pradėti gydymą 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze likus 2 valandoms iki operacijos yra nesuderinama su neuroaksialine anestezija.

- *Dozės, vartojamos gydymui*

Būtinas mažiausiai 24 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos gydomosios dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).
Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 24 valandų pertrauka.
Jeigu kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., reikia apsvarstyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 48 valandų reikalingumą.
Pacientams, kurie enoksaparino natrio druskos vartoja du kartus per parą (t. y. po 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą arba 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) turi praleisti antrą enoksaparino natrio druskos dozę, kad būtų pakankama pertrauka prieš kateterio įkišimą ar ištraukimą.

Anti-Xa faktoriaus koncentracija šiais laiko taškais išlieka išmatuojama ir garantijų, kad, kateterį įkišus ar ištraukus po nurodyto laikotarpio, neatsiras hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, nėra.
Panašiai rekomenduojama enoksaparino natrio druskos nevartoti mažiausiai 4 valandas po spinalinės ar epidurinės punkcijos arba kateterio ištraukimo. Toks laikotarpis turi būti paremtas naudos ir rizikos įvertinimu, atsižvelgiant ir į trombozės riziką, ir į kraujavimo, susijusio su procedūra bei paciento rizikos veiksniais, riziką.

4.3 Kontraindikacijos

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti toliau išvardytais atvejais.

- Padidėjęs jautrumas enoksaparino natrio druskai, heparinui ar jo dariniams, įskaitant mažos molekulinės masės heparinus (MMMH), arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvusi su imuniniais mechanizmais susijusi heparino sukelta trombocitopenija (HST) arba antikūnų buvimas kraujyje (taip pat žr. 4.4 skyrių).
- Aktyvus kliniškai reikšmingas kraujavimas ir būklė, kai yra didelė kraujavimo rizika, įskaitant neseniai ištikusį hemoraginį insultą, virškinimo trakto opą, piktybinį naviką (jeigu yra didelė rizika, kad iš jo užkraujuos), neseniai atliktą galvos ar nugaros smegenų arba akių operaciją, patvirtintus ar įtariamus stemplės varikozinius mazgus, arterines-veninės malformacijas, kraujagyslių aneurizmas arba sunkius nugaros ar galvos smegenų kraujagyslių sutrikimus.
- Spinalinė ar epidurinė arba regioninė anestezija, jeigu enoksaparino natrio druskos vartota gydomosiomis dozėmis paskutiniųjų 24 valandų laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

MMMH yra biologiniai vaistiniai preparatai. Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Bendroji informacija

Enoksaparino natrio druskos negalima tiesiogiai (ta pačia doze vienetais) keisti į kitus MMMH, o jų − į enoksaparino natrio druską, kadangi skiriasi šių vaistinių preparatų gamybos procesas, molekulinė masė, specifinis anti-Xa ir anti-IIa aktyvumas, vienetai, dozė, klinikinis veiksmingumas ir saugumas. Dėl šių priežasčių skiriasi jų farmakokinetika ir su tuo susijęs biologinis aktyvumas (pvz., antitrombininis aktyvumas, sąveika su trombocitais). Dėl to būtina atkreipti ypatingą dėmesį į kiekvieno patentinio vaistinio preparato vartojimo instrukciją ir ją tiksliai vykdyti.

Buvusi HST (> 100 dienų laikotarpiu)

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti pacientams, kuriems paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvo su imuniniais mechanizmais susijusi HST arba kraujyje yra antikūnų (žr. 4.3 skyrių). Antikūnų kraujyje gali išlikti kelerius metus.
Enoksaparino natrio druskos būtina ypač atsargiai vartoti pacientams, kuriems buvo pasireiškusi heparino sukelta trombocitopenija (prieš > 100 dienų) ir kurių kraujyje nėra antikūnų. Tokiais atvejais sprendimas dėl enoksaparino natrio druskos vartojimo turi būti priimtas tik atidžiai įvertinus naudą ir riziką bei apsvarsčius gydymo ne heparino dariniais (pvz., danaparoido natrio druska ar lepirudinu) galimybę.

Trombocitų skaičiaus stebėjimas

Vėžiu sergančių pacientų, kurių trombocitų kiekis yra mažesnis nei 80 G/l, gydymo antikoaguliantais paskyrimą būtina apsvarstyti kiekvienu konkrečiu atveju ir rekomenduojama atidžiai stebėti tokius pacientus.

Vartojant MMMH, yra su antikūnais susijusios HST pasireiškimo rizika. Trombocitopenija paprastai pasireiškia laikotarpiu nuo 5 iki 21 enoksaparino natrio druskos vartojimo dienos.
HST rizika yra didesnė pooperaciniams pacientams, dažniausiai ji pasireiškia po širdies operacijų ir vėžiu sergantiems pacientams.
Dėl to trombocitų skaičių rekomenduojama tirti prieš pradedant gydymą enoksaparino natrio druska ir vėliau reguliariai jo metu.
Jeigu yra HST rodančių klinikinių simptomų (bet koks naujas arterijų ir (arba) venų tromboembolijos epizodas, bet koks skausmingas odos pažeidimas injekcijos vietoje, bet kokia alerginė ar anafilaktoidinė reakcija gydymo metu), būtina ištirti trombocitų skaičių. Pacientai turi žinoti, kad gali atsirasti tokių simptomų, ir tokiu atveju informuoti savo šeimos gydytoją.
Patvirtinus reikšmingą trombocitų skaičiaus sumažėjimą (30–50 %, palyginti su pradiniu rodmeniu), reikia nedelsiant nutraukti gydymą enoksaparino natrio druska ir pradėti taikyti kitą gydymą ne heparinų tipo antikoaguliantais.

Kraujavimas

Kaip ir vartojant kitų antikoaguliantų, kraujavimas gali prasidėti bet kurioje kūno vietoje. Prasidėjus kraujavimui, reikia išsiaiškinti jo vietą ir pradėti atitinkamai gydyti.
Enoksaparino natrio druskos, kaip ir bet kokio kito antikoagulianto, reikia vartoti atsargiai, kai yra būklė, kurios metu padidėja kraujavimo pavojus, pvz.:

- sutrikusi hemostazė;
- buvusi pepsinė opa;
- neseniai ištikęs išeminis insultas;
- sunki arterinė hipertenzija;
- neseniai pasireiškusi diabetinė retinopatija;
- neurochirurginė ar oftalmologinė operacija;
- kartu vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Laboratoriniai tyrimai

Vartojant dozes, skirtas venų tromboembolijos profilaktikai, enoksaparino natrio druska nedaro reikšmingos įtakos kraujavimo laikui ir bendrų kraujo krešėjimo tyrimų rodmenims bei neveikia trombocitų agregacijos ar fibrinogeno jungimosi prie trombocitų.
Vartojant didesnes dozes, gali pailgėti dalinis aktyvintasis tromboplastino laikas (DATL) ir aktyvintasis krešėjimo laikas (AKL). DATL ir AKL pailgėjimo ryšys su enoksaparino natrio druskos antitrombociniu poveikiu nėra tiesinis, todėl minėti tyrimai nėra tinkami ir patikimi enoksaparino natrio druskos poveikiui stebėti.

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija negali būti atliekamos 24 valandų laikotarpiu po terapinės enoksaparino natrio druskos dozės pavartojimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).
Aprašyta atvejų, kai pacientams, kuriems kartu buvo skiriama enoksaparino natrio druskos ir atliekama spinalinė ar epidurinė anestezija, atsirado hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, sukėlusi ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių. Tokie reiškiniai yra reti, kai kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) arba mažesnė enoksaparino natrio druskos dozė. Tokio poveikio rizika yra didesnė, jeigu naudojami pooperaciniai ilgalaikiai epiduriniai kateteriai, kartu vartojama kitų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų, pvz., nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU), atliekama traumuojanti ar kartotina epidurinė ar spinalinė punkcija arba pacientui jau buvo operuotas stuburas, arba jis yra deformuotas.

Jeigu sukeliama epidurinė ar spinalinė anestezija (analgezija) arba atliekama juosmeninė punkcija, norint sumažinti su enoksaparino natrio druskos vartojimu susijusio kraujavimo riziką, reikia atsižvelgti į enoksaparino natrio druskos farmakokinetiką (žr. 5.2 skyrių). Įkišti ir ištraukti epidurinį kateterį ar atlikti juosmeninę punkciją geriausiai tada, kai enoksaparino natrio druskos antikoaguliacinis poveikis yra silpnas; vis dėlto tikslus laikotarpis, per kurį antikoaguliacinis poveikis kiekvienam pacientui tampa pakankamai silpnas, nėra žinomas. Jeigu paciento kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., į tai būtina atsižvelgti, kadangi enoksaparino natrio druskos eliminacija gali pailgėti (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu gydytojas nusprendžia pacientui, kuriam sukeliama epidurinė arba spinalinė anestezija (analgezija) ar atliekama juosmeninė punkcija, skirti antikoaguliantų, būtina dažnai tirti, ar neatsiranda bet kokių neurologinių sutrikimų požymių ar simptomų, pvz., skausmo nugaros vidurinėje linijoje, sensorinio ir motorinio deficito (kojų tirpimo ar silpnumo), žarnyno ir (arba) šlapimo pūslės disfunkcijos. Pacientą reikia perspėti, kad, pastebėjęs bet kurį iš paminėtų požymių ar simptomų, jis nedelsdamas apie tai informuotų gydytoją. Įtarus, kad atsirado spinalinės hematomos požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nustatyti diagnozę ir pradėti gydymą; būtina apsvarstyti nugaros smegenų dekompresijos reikalingumą, nors toks gydymas gali ir nepadėti išvengti neurologinio pažeidimo ar jį pašalinti.

Odos nekrozė / odos vaskulitas

Gauta pranešimų apie odos nekrozę ir odos vaskulitą vartojant MMMH, tokiu atveju būtina nedelsiant nutraukti gydymą.

Perkutaninės vainikinių arterijų revaskuliarizacijos procedūros

Siekiant sumažinti kraujavimo riziką po kraujagyslių instrumentinių procedūrų gydant nestabiliąją krūtinės anginą, NSTEMI ir ūminį STEMI, reikia tiksliai laikytis rekomenduojamų pertraukų tarp enoksaparino natrio druskos dozių leidimo. Svarbu pasiekti, kad po PVAI nekraujuotų iš punkcijos vietos. Jeigu naudojama punkcijos vietą užsandarinanti priemonė, įmovą galima ištraukti iš karto. Jeigu punkcijos vieta užspaudžiama rankiniu būdu, įmovą galima pašalinti praėjus 6 valandoms nuo paskutinės enoksaparino natrio druskos injekcijos į veną ar po oda. Jeigu gydymas enoksaparino natrio druska tęsiamas įmovą ištraukus, kita enoksaparino natrio druskos dozė leidžiama ne anksčiau kaip po 6–8 valandų. Reikia stebėti, ar nėra kraujavimo arba hematomos susidarymo požymių procedūros vietoje.

Ūminis infekcinis endokarditas

Heparino paprastai nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie serga ūminiu infekciniu endokarditu, kadangi kyla kraujavimo į smegenis rizika. Jeigu manoma, kad toks gydymas neabejotinai būtinas, sprendimą būtina priimti tik atidžiai įvertinus individualią naudą ir riziką.

Protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo trombozės profilaktikai tyrimų su pacientais, kuriems protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai, neatlikta. Buvo pavienių protezuotų širdies vožtuvų trombozės atvejų pacientams, kurie turėjo protezuotų mechaninių širdies vožtuvų ir trombozės profilaktikai vartojo enoksaparino natrio druskos. Tokių atvejų vertinimą apsunkina kiti buvę rizikos veiksniai, įskaitant kitas ligas, ir nepakankami klinikiniai duomenys. Kai kuriais iš šių atvejų pacientės buvo nėščios moterys ir trombozė sukėlė moters bei vaisiaus mirtį.

Nėščios moterys, turinčios protezuotų mechaninių širdies vožtuvų

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo tromboembolijos profilaktikai tyrimų su nėščiomis moterimis, turinčiomis mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, neatlikta. Klinikinio tyrimo metu nėščios moterys, turinčios mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, vartojo enoksaparino natrio druskos (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) tromboembolijos profilaktikai. 2 iš 8 moterų susidarė kraujo krešulių, užkimšusių vožtuvus bei sukėlusių moters ir vaisiaus mirtį. Po enoksaparino natrio druskos pateikimo į rinką gauta pavienių pranešimų apie protezuotų mechaninių širdies vožtuvų trombozę nėščioms moterims, enoksaparino natrio druskos vartojusioms tromboembolijos profilaktikai. Tromboembolijos rizika gali būti didesnė nėščioms moterims, turinčioms protezuotų mechaninių širdies vožtuvų.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams, vartojantiems enoksaparino natrio druskos profilaktinėmis dozėmis, kraujavimo rizikos padidėjimo nepastebėta. Vis dėlto senyviems pacientams (ypač 80 metų ir vyresniems) didesnė kraujavimo komplikacijų pasireiškimo rizika gali būti vartojant terapines dozes. Rekomenduojamas atidus klinikinis stebėjimas, be to, reikia apsvarstyti dozės mažinimo galimybę vyresniems kaip 75 metų pacientams, gydomiems nuo STEMI (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, padidėja enoksaparino natrio druskos ekspozicija, todėl didėja kraujavimo rizika. Rekomenduojama atidžiai stebėti tokių pacientų klinikinę būklę, be to, galima apsvarstyti biologinio anti-Xa aktyvumo parametrų stebėjimo reikalingumą (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.
Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–30 ml/min.), enoksaparino natrio druskos ekspozicija reikšmingai padidėja, todėl rekomenduojama koreguoti profilaktikai ar gydymui vartojamas dozes (žr. 4.2 skyrių).
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) arba lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama.

Sutrikusi kepenų funkcija

Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi didėja kraujavimo rizika. Dozės koregavimas remiantis anti-Xa aktyvumo stebėjimu pacientams, kurie serga kepenų ciroze, nėra patikimas ir todėl nerekomenduojamas (žr. 5.2 skyrių).

Mažas kūno svoris

Nustatyta, kad profilaktinėmis pagal kūno svorį nekoreguotomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos ekspozicija mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg) būna didesnė, todėl gali padidėti kraujavimo rizika. Rekomenduojamas atidus klinikinis tokių pacientų stebėjimas (žr. 5.2 skyrių).

Nutukę pacientai

Nutukusiems pacientams yra didesnė tromboembolijos rizika. Profilaktinių dozių saugumas ir veiksmingumas nutukusiems pacientams (kūno masės indeksas > 30 kg/m²) nebuvo iki galo nustatyti ir bendros nuomonės dėl dozės koregavimo nėra. Tokie pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar neatsiranda tromboembolijos požymių ir simptomų.

Hiperkalemija

Heparinas gali slopinti aldosterono išsiskyrimą iš antinksčių ir dėl to sukelti hiperkalemiją (žr. 4.8 skyrių), ypač pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, lėtiniu inkstų nepakankamumu, kuriems prieš pradedant gydymą jau yra metabolinė acidozė arba kurie jau vartoja kalio kiekį didinančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių). Reikia reguliariai matuoti kalio kiekį plazmoje, ypač didesnės rizikos grupės pacientams.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė

Buvo pranešta apie su gydymu enoksaparinu susijusią ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP), kurios dažnis nežinomas. Išrašant receptą pacientus reikia informuoti apie požymius bei simptomus ir atidžiai stebėti, ar nepasireiškė odos reakcijų. Jei pasireiškia tas reakcijas leidžiančių įtarti požymių ir simptomų, enoksaparino vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti alternatyvų gydymą (pagal aplinkybes).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu nerekomenduojama

Hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai (žr. 4.4 skyrių)

Tam tikrų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų vartojimą rekomenduojama nutraukti prieš gydymo enoksaparino natrio druska pradžią, nebent jeigu yra neabejotinų jų vartojimo tęsimo indikacijų. Jeigu toks kombinuotasis gydymas būtinas, enoksaparino natrio druską reikia vartoti atidžiai stebint paciento klinikinę būklę bei atitinkamus laboratorinius rodmenis. Tokie vaistiniai preparatai yra:

- sisteminio poveikio salicilatai, acetilsalicilo rūgštis uždegimą malšinančiomis dozėmis ir NVNU, įskaitant ketoroloaką;
- kiti trombolitikai (pvz., alteplazė, reteplazė, streptokinazė, tenekteplazė, urokinazė) ir antikoaguliantai (žr. 4.2 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu reikia atsargiai

Toliau išvardytų vaistinių preparatų kartu su enoksaparino natrio druska galima vartoti atsargiai.

- *Kiti hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai, pvz.:*
  - trombocitų agregacijos inhibitoriai, įskaitant antiagregacinėmis (kardioprotekcinėmis) dozėmis vartojamą acetilsalicilo rūgštį, klopidogrelį, tiklopidiną ir glikoproteino IIb/IIIa antagonistus, skirtus vartoti nuo ūminio koronarinio sindromo, nes yra kraujavimo rizika;

- dekstranas 40;
- sisteminio poveikio gliukokortikoidai.

- *Kalio kiekį didinantys vaistiniai preparatai*

Kalio kiekį serume didinančių vaistinių preparatų vartoti kartu su enoksaparino natrio druska galima, tačiau būtina atidžiai stebėti klinikinę būklę ir laboratorinius rodmenis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra duomenų apie tai, kad antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą vartojamas enoksaparinas prasiskverbtų per moters placentą. Tokios informacijos apie pirmąjį nėštumo trimestrą nėra.
Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio toksinio poveikio vaisiui ar teratogeninio poveikio (žr. 5.3 skyrių). Tyrimai su gyvūnais parodė, kad per placentą prasiskverbia minimalus enoksaparino kiekis.
Nėštumo laikotarpiu enoksaparino natrio druskos galima vartoti tik tada, kai gydytojas nusprendžia, kad tai neabejotinai būtina.

Nėščias enoksaparino natrio druska gydomas moteris reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda kraujavimo arba per stipraus antikoaguliacinio poveikio požymių, ir įspėti apie kraujavimo riziką. Turimi duomenys rodo, kad nėra įrodymų, jog padidėja kraujavimo, trombocitopenijos ar osteoporozės rizika, palyginti su būnančia moterims, kurios nėra nėščios, išskyrus nėščias moteris, kurioms yra protezuotų širdies vožtuvų (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu planuojama epidurinė anestezija, prieš tai rekomenduojama nutraukti enoksaparino natrio druskos vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar nepakitusio enoksaparino išsiskiria į motinos pieną. Į žindančių žiurkių pieną pateko labai nedaug enoksaparino ar jo metabolitų.
Per burną pavartotos enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina. *Inhixa* gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie enoksaparino natrio druskos poveikį vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enoksaparino natrio druska gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Enoksaparino natrio druskos poveikis vertintas atlikus klinikinius tyrimus, kurių metu enoksaparino natrio druskos vartojo daugiau kaip 15 000 pacientų. Iš jų 1 776 pacientai, kuriems buvo tromboembolinių komplikacijų rizika, vaistinio preparato vartojo GVT profilaktikai po ortopedinių ar pilvo operacijų, 1 169 terapiniai pacientai, kurie sirgo ūmine terapine liga ir kurių galėjimas judėti buvo labai apribotas, vaistinio preparato vartojo GVT profilaktikai, 559 pacientai vaistinio preparato vartojo GVT gydyti (plaučių embolijos (PE) buvo arba nebuvo), 1 578 pacientai vaistinio preparato vartojo nestabiliajai krūtinės anginai ir ne Q bangos miokardo infarktui gydyti, 10 176 pacientai vaistinio preparato vartojo ūminiam STEMI gydyti.

Enoksaparino natrio druskos dozavimo schema šių klinikinių tyrimų metu skyrėsi ir priklausė nuo indikacijos. Pacientams po operacijos bei terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, kurių gebėjimas judėti buvo labai apribotas, GVT profilaktikai kartą per parą po oda buvo leidžiama 4 000 TV (40 mg) dozė. Nuo GVT (kartu su PE arba be jos) gydytiems pacientams kas 12 valandų po oda buvo leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) arba kartą per parą po oda buvo leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė. Klinikinių nestabiliosios krūtinės anginos ir ne Q bangos miokardo infarkto gydymo tyrimų metu kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė, o klinikinių ūminio STEMI gydymo tyrimų metu iš pradžių į veną leista smūginė 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, po to kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė.

Klinikinių tyrimų metu nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo kraujavimas, trombocitopenija ir trombocitozė (žr. 4.4 skyrių ir toliau esantį poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“).

Pacientų, sergančių aktyviu vėžiu, GVT ir PE gydymo enoksaparinu saugumo duomenys yra panašūs į GVT ir PE gydymo saugumo profilį.

Buvo pranešta apie su gydymu enoksaparinu susijusią ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP) (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateikiami duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas klinikinių tyrimų metu bei praneštas poregistracinio stebėjimo metu („*“ rodo reakcijas, apie kurias duomenų gauta poregistracinio stebėjimo metu).
Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinimas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai
- Dažni: kraujavimas, hemoraginė anemija*, trombocitopenija, trombocitozė.
- Reti: eozinofilija*.
- Reti: imuninės alerginės trombocitopenijos su tromboze atvejai; kai kuriems pacientams trombozė komplikavosi organų infarktu ar galūnių išemija (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės sistemos sutrikimai
- Dažni: alerginė reakcija.
- Reti: anafilaksinė ar anafilaktoidinė reakcija, įskaitant šoką*.

Nervų sistemos sutrikimai
- Dažni: galvos skausmas*.

Kraujagyslių sutrikimai
- Reti: spinalinė hematoma* (arba hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną). Tokios reakcijos sukėlė įvairaus sunkumo neurologinius pažeidimus, įskaitant ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai
- Labai dažni: kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas (daugiausia transaminazių, viršutinė normos riba viršijama > 3 kartus).
- Nedažni: hepatoceliulinis kepenų pažeidimas*.
- Reti: cholestazinis kepenų pažeidimas*.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

- Dažni: dilgėlinė, niežėjimas, eritema.
- Nedažni: pūslinis dermatitas.
- Reti: alopecija*.
- Reti: odos vaskulitas*, odos nekrozė*, paprastai pasireiškianti injekcijos vietoje (prieš tai paprastai atsiranda purpura ar infiltruotų ir skausmingų eriteminių dėmių).
  Mazgeliai injekcijos vietoje* (uždegimo apimti mazgeliai, o ne enoksaparinu užpildyti cistiniai dariniai). Toks poveikis išnyksta po kelių dienų, gydymo nutraukti nereikia.
- Dažnis nežinomas: Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ŪGEP)

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

- Reti: osteoporozė* po ilgalaikio gydymo (ilgesnio kaip 3 mėnesiai).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

- Dažni: hematoma injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, kitokia injekcijos vietos reakcija (pvz., edema, kraujavimas, padidėjęs jautrumas, uždegimas, sukietėjimas, skausmas ar reakcija).
- Nedažni: lokalus dirginimas, odos nekrozė injekcijos vietoje.

Tyrimai

- Reti: hiperkalemija* (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimas

Tokios reakcijos apėmė ir sunkų kraujavimą, atsiradusį ne daugiau kaip 4,2 % pacientų (chirurginių pacientų). Kai kuriais atvejais pacientai mirė. Toliau išvardytos hemoraginės komplikacijos chirurginiams pacientams buvo laikomos sunkiomis: (1) kraujavimas, sukėlęs kliniškai reikšmingą sutrikimą, (2) kraujavimas, kai hemoglobino koncentracija sumažėjo ≥ 2 g/dl arba reikėjo perpilti 2 ar daugiau vienetų kraujo produktų. Retroperitoninis ir intrakranijinis kraujavimas visada buvo laikomas sunkiu.

Kaip ir vartojant kitokių antikoaguliantų, kraujavimas gali pasireikšti tais atvejais, kai yra susijusių rizikos veiksnių, pvz., yra kraujavimą sukelti galintis organų pažeidimas, atliekama invazinė procedūra arba vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	*Labai dažni* **Kraujavimas [α]** *Reti* **Retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni* **Kraujavimas [α]**	*Labai dažni* **Kraujavimas [α]** *Nedažni:* **Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni [b]*: **Hemoragija**	*Dažni* **Kraujavimas [α]** *Reti* **Retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni:* **Kraujavimas [α]** *Nedažni:* **Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas**

[α]: pvz., hematoma, ekchimozė ne injekcijos vietoje, žaizdos hematoma, hematurija, epistaksė ir kraujavimas iš virškinimo trakto.

[b]: dažnis, pagrįstas retrospektyviniu registro tyrimu, kuriame dalyvavo 3526 pacientai (žr. 5.1 skyrių)

Trombocitopenija ir trombocitozė (žr. 4.4 skyrių Trombocitų skaičiaus stebėjimas)

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	šplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	*Labai dažni* **Trombocitozė[β]** *Dažni* **Trombocitopenija**	*Nedažni:* **Trombocitopenija**	*Labai dažni* **Trombocitozė[β]** *Dažni* **Trombocitopenija**	*Nežinoma:* **Trombocitopenija**	*Nedažni:* **Trombocitopenija**	*Dažni* **Trombocitozė[β], trombocitopenija** *Labai reti* **Imuninė alerginė trombocitopenija**

[β]: Trombocitų kiekio padidėjimas >400 g/l

Vaikų populiacija

Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti (žr. 4.2 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Požymiai ir simptomai

Atsitiktinis enoksaparino natrio druskos perdozavimas į veną, ekstrakorporaliai ar po oda gali sukelti hemoraginių komplikacijų. Išgerto (net labai didelėmis dozėmis) enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina.

Gydymas

Antikoaguliacinį poveikį didele dalimi galima neutralizuoti lėtai į veną leidžiant protamino. Protamino dozė priklauso nuo suleistos enoksaparino natrio druskos dozės. 1 mg protamino neutralizuoja 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos, suleistos per paskutines 8 valandas, antikoaguliacinį poveikį. Jeigu po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjo daugiau kaip 8 valandos arba nuspręsta, kad reikia antros protamino dozės, galima suleisti 0,5 mg protamino kiekvienam 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos. Po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjus 12 valandų, protamino vartoti gali nereikėti. Vis dėlto net didelės protamino dozės neutralizuoja ne visą enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumą (daugiausiai – apie 60 %) (žr. protamino druskų vartojimo informaciją).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai vaistai, heparino preparatai, ATC kodas – B01A B05

Inhixa yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

Farmakodinaminis poveikis

Enoksaparinas yra mažos molekulinės masės heparinas (MMMH), kurio vidutinė molekulinė masė yra apie 4 500 daltonų ir kuriam būdingas atskiras įprastinio heparino antitrombozinis ir antikoaguliacinis poveikis. Veiklioji medžiaga yra natrio druska.

In vitro išgrynintose sistemose enoksaparino natrio druska sukelia stiprų anti-Xa krešėjimo faktoriaus poveikį (maždaug 100 TV/mg) ir silpną anti-IIa faktoriaus ar antitrombininį poveikį (maždaug 28 TV/mg), poveikio santykis yra 3,6. Tokį antikoaguliacinį poveikį lemia antitrombinas III (ATIII), žmogaus organizme sukeliantis antitrombozinį poveikį.

Tyrimų su sveikais savanoriais, pacientais ir ikiklinikiniais modeliais metu greta anti-Xa ir anti-IIa aktyvumo nustatytos ir kitos antitrombozinės ir uždegimą slopinančios enoksaparino savybės. Tokios savybės yra nuo ATIII priklausomas kitų koaguliacijos veiksnių, pvz., VIIa faktoriaus, slopinimas, endogeninio audinių faktoriaus grandinės inhibitoriaus (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) išsiskyrimo skatinimas bei von Willebrando faktoriaus (vWF) išsiskyrimo iš kraujagyslių endotelio į kraujotaką slopinimas. Žinoma, kad šie faktoriai lemia bendrą antitrombozinį enoksaparino poveikį. Vartojama profilaktikai enoksaparino natrio druska nesukelia reikšmingo poveikio DATL. Jeigu enoksaparino natrio druskos vartojama gydymui, stipriausio poveikio metu DATL gali pailgėti 1,5–2,2 karto, palyginti su kontroliniu rodmeniu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Su operacija susijusios venų tromboembolijos profilaktika

Pailginta VTE profilaktika po ortopedinės operacijos
Dvigubai koduoto pacientų, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija, pailgintos profilaktikos tyrimo metu 179 pacientai, kuriems nebuvo venų tromboembolijos ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n = 90), arba placebo (n = 89). GVT dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebu, PE atvejų nebuvo. Sunkaus kraujavimo reiškinių nebuvo. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)	**Placebas kartą per parą po oda n (%)**
Visi pacientai, kuriems taikyta pailginta profilaktika	90 (100)	89 (100)
Visi VTE atvejai (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Visi GVT atvejai (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p rodmuo, palyginti su placebu = 0,008 #p rodmuo, palyginti su placebu = 0,537		

Antrojo dvigubai koduoto tyrimo metu 262 pacientai, kuriems nebuvo VTE, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n = 131), arba placebo (n = 131). Panašiai kaip ir pirmojo tyrimo metu, sutrikimų dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebu, vertinant ir visus VTE atvejus (21 [16 %] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 45 [34,4 %] placebo grupėje; p = 0,001), ir proksimalinės GVT atvejus (8 [6,1 %]

enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 28 [21,4 %] placebo grupėje; p = < 0,001). Sunkaus kraujavimo reiškinių skirtumų enoksaparino natrio druskos ir placebo grupėse nebuvo.

Pailginta GVT profilaktika po onkologinės operacijos
Dvigubai koduoto, daugiacentrio tyrimo metu buvo lyginami keturių savaičių ir vienos savaitės profilaktikos enoksaparino natrio druska saugumas ir veiksmingumas vertinant 332 pacientus, kuriems buvo atlikta planinė onkologinė pilvo ar dubens srities operacija. Pacientai 6–10 dienų laikotarpiu kasdien vartojo enoksaparino natrio druskos (4 000 TV (40 mg) po oda), ir po to buvo atsitiktinai priskirti kitą 21 dieną vartoti enoksaparino natrio druskos arba placebo. Laikotarpiu tarp 25 ir 31 dienos arba greičiau, jeigu atsirado venų tromboembolijos simptomų, buvo atlikta abipusė venografija. Pacientai buvo stebimi tris mėnesius. Keturių savaičių profilaktika enoksaparino natrio druska, palyginti su vienos savaitės profilaktika enoksaparino natrio druska, po onkologinės pilvo ar dubens srities operacijos reikšmingai sumažino venografija nustatytos trombozės dažnį. Venų tromboembolijos dažnis dvigubai koduotos fazės pabaigoje buvo 12,0 % (n = 20) placebo grupėje ir 4,8 % (n = 8) enoksaparino natrio druskos grupėje; p = 0,02. Skirtumas išliko ir po trijų mėnesių [13,8 %, palyginti su 5,5 % (n = 23, palyginti su 9), p = 0,01]. Kraujavimo ar kitų komplikacijų dažnio skirtumų dvigubai koduotu ar stebėjimo laikotarpiu nebuvo.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, jeigu tikėtinas gebėjimo judėti apribojimas

Dvigubai koduoto, daugiacentrio, paralelinių grupių tyrimo metu buvo lyginamas kartą per parą po oda leidžiamos 2 000 TV (20 mg) arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozės ir placebo poveikis GVT profilaktikai terapiniams pacientams, kurie sirgo ūmine liga ir kurių gebėjimas judėti buvo reikšmingai apribotas (apibūdinama kaip < 10 metrų nueinama distancija per ≤ 3 dienas). Į šį tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie sirgo širdies nepakankamumu (III arba IV NYHA klasės), ūminiu kvėpavimo nepakankamumu ar komplikuotu lėtiniu kvėpavimo nepakankamumu ir ūmine infekcine ar reumatine liga ir kuriems buvo bent vienas VTE rizikos veiksnys (amžius ≥ 75 metų, vėžys, buvusi VTE, nutukimas, venų varikozės, gydymas hormonais ir lėtinis širdies ar kvėpavimo nepakankamumas).
Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 1 102 pacientai, iš jų gydyti 1 073. Gydymas buvo tęsiamas 6–14 dienų (trukmės mediana 7 dienos). Kartą per parą po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, palyginti su placebu, reikšmingai sumažino VTE dažnį. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 2 000 TV (20 mg) kartą per parą po oda n (%)	**Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)**	**Placebas n (%)**
Visi terapiniai pacientai, gydyti ūminės ligos laikotarpiu	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Visi VTE atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Visi GVT atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venų tromboembolijos reiškiniai, įskaitant GVT, PE ir mirtį, jeigu laikyta, kad jos priežastis buvo tromboembolija * p rodmuo, palyginti su placebu = 0,0002			

Maždaug 3-ąjį mėnesį po įtraukimo VTE dažnis išliko reikšmingai mažesnis gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze grupėje, palyginti su placebo grupe.
Bendrasis ir sunkių kraujavimo reiškinių dažnis buvo atitinkamai 8,6 % ir 1,1 % placebo grupėje, 11,7 % ir 0,3 % gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje bei 12,6 % ir 1,7 % gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje.

GVT su PE ar be jos gydymas

Daugiacentrio paralelinių grupių tyrimo metu 900 pacientų, kuriems buvo ūminė kojų GVT su PE arba be jos, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir buvo pradėtas gydymas ligoninėje (i) kartą per parą po oda leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze, (ii) kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze arba (iii) smūgine į veną suleista 5 000 TV heparino doze, po to taikant nuolatinę heparino infuziją (siekiant, kad DATL būtų 55–85 sekundės). Iš viso tyrimo metu į atsitiktines imtis buvo suskirstyti 900 pacientų ir visi jie buvo gydyti. Be to, visi pacientai vartojo varfarino natrio druskos (dozė koreguota pagal protrombino laiką, siekiant, kad TNS būtų 2,0–3,0), toks gydymas buvo pradėtas 72 valandų laikotarpiu iki gydymo enoksaparino natrio druska arba įprastinio gydymo heparinu pradžios ir tęstas 90 dienų. Gydymas enoksaparino natrio druska arba įprastinis gydymas heparinu tęstas ne trumpiau kaip 5 dienas bei tol, kol buvo pasiektas tikslinis varfarino natrio druskos poveikis, vertinant TNS. Abi gydymo enoksaparino natrio druska schemos buvo ekvivalentiškos įprastiniam gydymui heparinu, vertinant pasikartojančios venų tromboembolijos (GVT ir (arba) PE) riziką. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 150 TV/kg (1,5 mg/kg) kartą per parą po oda n (%)	**Enoksaparino natrio druska 100 TV/kg (1 mg/kg) du kartus per parą po oda n (%)**	**Heparinas pagal DATL koreguojamas intraveninis gydymas n (%)**
Visi gydyti pacientai, kuriems buvo GVT (su PE arba be jos)	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Visi VTE atvejai (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Visi GVT atvejai (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venų tromboembolijos reiškiniai (GVT ir (arba) PE) * Skirtumo tarp gydymo grupių 95 % pasikliautinieji intervalai, vertinant visus VTE atvejus, buvo: - enoksaparino natrio druska kartą per parą, palyginti su heparinu (nuo -3,0 iki 3,5), - enoksaparino natrio druska kas 12 valandų, palyginti su heparinu (nuo -4,2 iki 1,7).			

Sunkaus kraujavimo reiškinių atsirado 1,7 % pacientų kartą per parą vartojamos 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje, 1,3 % − du kartus per parą vartojamos 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje ir 2,1 % − heparino grupėje.

Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinis gydymas ir jų pasikartojimo prevencija aktyviu vėžiu sergantiems pacientams

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo nedidelis pacientų skaičius, pastebėtas pasikartojančios VTE dažnis pacientams, kurie buvo gydomi enoksaparinu, vartojamu vieną ar du kartus per parą nuo 3 iki 6 mėnesių, yra panašus kaip ir vartojant varfariną.

Veiksmingumas realiomis sąlygomis buvo vertinamas 4451 pacientui, sergančiam simptomine VTE ir aktyviu vėžiu, grupėje iš tarptautinio pacientų, sergančių VTE ir kitomis trombozinėmis ligomis, registro RIETE. 3526 pacientams iki 6 mėnesių buvo leidžiama po oda enoksaparino, o 925 pacientams – tinzaparino arba dalteparino. Iš 3526 pacientų, gydomų enoksaparinu, 891 pacientui pradiniam gydymui skirta 1,5 mg/kg vieną kartą per parą ir gydymas pratęstas iki 6 mėnesių (vien tik

vieną kartą per parą), 1854 pacientai buvo gydomi pradine 1,0 mg/kg doze du kartus per parą režimu ir pratęstu gydymu iki 6 mėnesių (vien tik du kartus per parą), o 687 pacientai buvo gydomi pradine 1,0 mg/kg doze du kartus per parą, po to 1,5 mg/kg vieną kartą per parą (du kartus per parą – vieną kartą per parą) pratęsus gydymą iki 6 mėnesių. Vidutinė gydymo trukmė iki režimo pakeitimo ir jos mediana buvo atitinkamai 17 dienų ir 8 dienos. Reikšmingo VTE pasikartojimo dažnio skirtumo tarp abiejų gydymo grupių nebuvo (žr. lentelę), o enoksaparinas atitiko iš anksto nustatytą ne prastesnės gydymo kokybės kriterijų 1,5 (HR, pakoreguotas pagal atitinkamas kovariacines charakteristikas, 0,817, 95 % PI: 0,499-1,336). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp abiejų gydymo grupių dėl santykinės didelio (mirtino ar nemirtino) kraujavimo ir mirties dėl visų priežasčių rizikos nenustatyta (žr. lentelę).

Lentelė. RIETECAT tyrimo veiksmingumo ir saugumo rezultatai

Rezultatas	**Enoksaparinas n =3526**	**Kitas MMMH n =925**	**Koreguotas rizikos santykis enoksaparinas / kitas MMMH [95 % pasikliautinasis intervalas]**
VTE pasikartojimas	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Didelis kraujavimas	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Nedidelis kraujavimas	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Visos mirtys	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

MMMH - mažos molekulinės masės heparinas

Toliau pateikiama kiekvieno RIETECAT tyrime naudoto gydymo režimo rezultatų apžvalga tarp 6 mėn. gydymą baigusių pacientų:

6 lentelė. Pacientų, baigusių 6 mėnesių gydymą, 6 mėnesių gydymo rezultatai pagal skirtingus gydymo režimus

Rezultatas N (%) (95 % PI)	**Enoksaparinas visi režimai**	**Enoksaparinas visi režimai**					**ES registruoti MMMH**
		Enoksaparinas kartą per parą	**Enoksaparinas dukart per parą**	**Enoksaparinas nuo dviejų iki vieno karto per parą**	**Enoksaparinas nuo vieno iki dviejų kartų per parą**	**Enoksaparinas Daugiau nei vienas keitimas**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE pasikartojimas	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 %)
Didelis kraujavimas (mirtinas ir nemirtinas)	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 %)
Kliniškai reikšmingi nedideli kraujavimai	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 %)

Mirtis dėl visų priežasčių	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 %)
Mirtina PE arba su kraujavimu susijusi mirtis	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 %)
*Visi duomenys su 95 % PI							

Nestabiliosios krūtinės anginos ir miokardo infarkto be ST pakilimo gydymas

Didelio daugiacentrio tyrimo metu 3 171 pacientas, į jį įtrauktas krūtinės anginos arba miokardo infarkto be Q bangos ūminės fazės metu, buvo priskirtas atsitiktinėms imtims ir kartu su acetilsalicilo rūgštimi (kartą per parą vartojama 100–325 mg doze) kas 12 valandų po oda vartojo 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio enoksaparino natrio druskos dozę arba į veną vartojo nefrakcionuotą hepariną (dozė koreguota pagal DATL). Pacientai turėjo būti gydomi ligoninėje ne trumpiau kaip 2 dienas ir ne ilgiau kaip 8 dienas (iki klinikinės stabilizacijos, revaskuliarizacijos procedūros arba išleidimo iš ligoninės). Pacientai turėjo būti stebimi iki 30 dienų. Enoksaparino natrio druska, palyginti su heparinu, reikšmingai sumažino kombinuotąją krūtinės anginos, miokardo infarkto ir mirties riziką, kuri 14-ąją dieną sumažėjo nuo 19,8 % iki 16,6 % (santykinės rizikos sumažėjimas 16,2 %). Toks kombinuotojo dažnio sumažėjimas išliko po 30 dienų (nuo 23,3 iki 19,8 %, santykinės rizikos sumažėjimas 15 %).
Reikšmingų sunkaus kraujavimo skirtumų nebuvo, tačiau kraujavimas injekcijos po oda vietoje buvo dažnesnis.

Ūminio miokardo infarkto su ST segmento pakilimu gydymas

Didelio daugiacentrio klinikinio tyrimo metu 20 479 ūminio STEMI ištikti pacientai, kuriuos buvo galima gydyti fibrinolitikais, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes ir buvo gydomi arba į veną suleidžiant vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę, iš karto po to po oda suleidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir po to kas 12 valandų po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, arba 48 valandas į veną vartojant nefrakcionuoto heparino (dozė buvo koreguojama pagal DATL). Be to, visi pacientai ne trumpiau kaip 30 dienų buvo gydomi acetilsalicilo rūgštimi. Enoksaparino natrio druskos dozavimas keistas pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir senyviems (75 metų ir vyresniems) pacientams. Enoksaparino natrio druskos injekcijos po oda buvo tęsiamos ne ilgiau kaip aštuonias dienas arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvykdavo anksčiau).
4 716 pacientų buvo atlikta perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI) (kartu su koduotu tiriamuoju vaistiniu preparatu papildomai skiriant antitrombozinį vaistinį preparatą). Vadinasi, enoksaparino natrio druskos vartojusiems pacientams PVAI buvo atliekama vartojant enoksaparino natrio druskos (nekeičiant gydymo) schema, patvirtinta ankstesnių tyrimų metu t. y. jeigu paskutinė dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus mažiau kaip 8 valandoms, papildomos dozės neleista, o jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną leista smūginė 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė.
Vartojant enoksaparino natrio druską, palyginti su nefrakcionuotu heparinu, reikšmingai sumažėjo pagrindinės kombinuotosios vertinamosios baigties (mirties nuo bet kokios priežasties arba pakartotinio miokardo infarkto) dažnis per pirmąsias 30 dienų po atsitiktinių imčių sudarymo (9,9 % enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 12,0 % nefrakcionuoto heparino grupėje), santykinė rizika sumažėjo 17 % ($p < 0,001$).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis, vertinant pagal veiksmingumo baigčių dažnį, pasireiškė po 48 valandų, kai 35 % sumažėjo pakartotinio miokardo infarkto santykinė rizika, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu ($p < 0,001$).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai buvo stabilus visose pagrindiniuose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytus pagal amžių, lytį, miokardo infarkto

lokalizaciją, esantį ar nesantį cukrinį diabetą, buvusį ar nebuvusį ankstesnį miokardo infarktą, vartoto fibrinolitiko tipą ir laiką iki gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu.
Enoksaparino natrio druskos poveikis, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu, buvo statistiškai reikšmingai geresnis pacientams, kuriems perkutaninė vainikinių arterijų intervencija buvo atlikta per 30 dienų nuo atsitiktinių imčių sudarymo (santykinė rizika sumažėjo 23 %), ir pacientams, kuriems buvo skirtas tik gydymas vaistiniais preparatais (santykinė rizika sumažėjo 15 %, p = 0,27, vertinant sąveiką).
30-ąją dieną kombinuotosios vertinamosios baigties, t. y. mirties, pakartotinio miokardo infarkto ar intrakranijinio kraujavimo (bendrojo palankaus klinikinio poveikio vertinimas) dažnis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis (p < 0,0001) enoksaparino natrio druskos grupėje (10,1 %), palyginti su heparino grupe (12,2 %), santykinė rizika sumažėjo 17 % gydymo enoksaparino natrio druska naudai. Sunkaus kraujavimo dažnis 30-ąją dieną buvo reikšmingai didesnis (p < 0,0001) enoksaparino natrio druskos grupėje (2,1 %), palyginti su heparino grupe (1,4 %). Kraujavimas iš virškinimo trakto dažniau pasireiškė enoksaparino natrio druskos grupėje (0,5 %), palyginti su heparino grupe (0,1 %), o intrakranijinio kraujavimo dažnis abiejose grupėse buvo panašus (0,8 % enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 0,7 % heparino grupėje).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai pasireiškė per pirmąsias 30 dienų ir išliko 12 mėnesių stebėjimo laikotarpiu.

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, ciroze sergantiems pacientams (B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) enoksaparino natrio druskos 4 000 TV (40 mg) dozę vartoti vartų venos trombozės profilaktikai yra saugu ir veiksminga. Būtina pastebėti, kad mokslinėje literatūroje pateikiami tyrimai gali turėti trūkumų. Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi jiems didėja kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių), be to, formalių dozės nustatymo tyrimų su ciroze sergančiais pacientais (A, B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) neatlikta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendrosios savybės

Rekomenduojamomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai po vienkartinio ir kartotinio pavartojimo į poodį ir po vienkartinio pavartojimo į veną vertinti pagal anti-Xa (daugiausia) ir anti-IIa aktyvumo plazmoje kitimą. Enoksaparino natrio druskos anti-Xa ir anti-IIa farmakokinetinio poveikio rodmenys kiekybiškai vertinti patvirtintais amidolitiniais metodais.

Absorbcija

Absoliutus po oda suleistos enoksaparino natrio druskos biologinis prieinamumas, skaičiuojant pagal anti-Xa aktyvumą, yra artimas 100 %.

Gali būti vartojamos skirtingos dozės bei formos ir taikomos skirtingos dozavimo schemos. Maksimalus anti-Xa aktyvumas plazmoje atsiranda praėjus 3–5 valandoms po injekcijos po oda ir būna maždaug 0,2, 0,4, 1 ir 1,3 anti-Xa TV/ml, po oda suleidus atitinkamai vieną 2 000 TV, 4 000 TV, 100 TV/kg kūno svorio ir 150 TV/kg kūno svorio (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg kūno svorio ir 1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Į veną suleidus smūginę 3 000 TV (30 mg) dozę ir po to iš karto pradedant po oda kas 12 valandų leisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozes, pradinis maksimalus anti-Xa aktyvumas būna 1,16 TV/ml (n = 16) ir vidutinė ekspozicija atitinka 88 % pusiausvyrinio lygio. Pusiausvyrinė koncentracija pasiekiama antrąją gydymo dieną.

Sveikiems savanoriams kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) ir 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozes, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo 2-ąją dieną ir vidutinis ekspozicijos santykis buvo maždaug 15 % didesnis nei būna po vienos dozės pavartojimo. Kartotinai du kartus per parą po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, pusiausvyrinė

koncentracija nusistovėjo laikotarpiu nuo 3 iki 4 dienos, vidutinė ekspozicija buvo maždaug 65 % didesnė nei būna po vienos dozės pavartojimo, vidutinis didžiausias ir mažiausias anti-Xa aktyvumas buvo atitinkamai maždaug 1,2 ir 0,52 TV/ml.

Injekcijos tūris ir didesnė kaip 100–200 mg/ml vaistinio preparato koncentracija įtakos farmakokinetikos parametrams sveikų savanorių organizme nedarė.
Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetika vartojant rekomenduojamas dozes yra tiesinė.
Farmakokinetiniai parametrai to paties paciento organizme ir skirtingų pacientų organizmuose svyruoja nedaug. Po oda leidžiant kartonines dozes, kaupimosi nebūna.

Suleidus enoksaparino natrio druskos po oda, anti-IIa aktyvumas plazmoje būna maždaug dešimt kartų mažesnis nei anti-Xa aktyvumas. Vidutinis didžiausias anti-IIa aktyvumas pasiekiamas po injekcijos po oda praėjus maždaug 3–4 valandoms ir būna 0,13 TV/ml ir 0,19 TV/ml, atitinkamai kartotinai du kartus per parą vartojant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir kartą per parą vartojant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Pasiskirstymas

Enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumo tariamasis pasiskirstymo tūris yra panašus į kraujo tūrį (maždaug 4,3 litro).

Biotransformacija

Daugiausia enoksaparino natrio druskos metabolizuojama kepenyse vykstant desulfacijai ir (arba) depolimerizacijai ir susidarant mažesnės molekulinės masės junginiams, kurių biologinis aktyvumas yra gerokai mažesnis.

Eliminacija

Enoksaparino natrio druskos klirensas yra mažas: į veną per 6 valandas suleidus 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę, vidutinis anti-Xa plazmos klirensas būna 0,74 l/val.
Eliminacija yra vienfazė, pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 5 valandos po oda suleidus vienkartinę dozę ir 7 valandos vartojant kartotines dozes.
Maždaug 10 % veiklių fragmentų pašalinama per inkstus. Iš viso veiklių ir neveiklių fragmentų forma per inkstus pašalinama 40 % pavartotos dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės
Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, enoksaparino natrio druskos kinetikos pobūdis senyvų pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali, organizme nesiskiria nuo pobūdžio jaunesnių pacientų organizme. Vis dėlto senstant inkstų funkcija silpnėja, todėl senyvų pacientų organizme enoksaparino natrio druskos eliminacija gali būti lėtesnė (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija
Tyrimo, kuriame dalyvavę progresavusia ciroze sergantys pacientai buvo gydomi kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, metu maksimalaus anti-Xa aktyvumo sumažėjimas buvo susijęs su kepenų funkcijos sutrikimo pasunkėjimu (vertinant pagal *Child-Pugh* skalę). Toks pablogėjimas daugiausia buvo susijęs su ATIII kiekio sumažėjimu, sukeltu ATIII sintezės sumažėjimu pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme.

Sutrikusi inkstų funkcija
Nustatyta tiesinė priklausomybė tarp anti-Xa plazmos klirenso ir kreatinino klirenso esant pusiausvyrinei koncentracijai, tai rodo enoksaparino natrio druskos klirenso mažėjimą silpnėjant inkstų funkcijai. Jeigu yra lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, kartotinai kartą per parą po oda

leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, anti-Xa ekspozicija, apskaičiuota pagal plotą po koncentracijos kreive (AUC), esant pusiauvyrinei koncentracijai, nežymiai padidėja. Jeigu yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, AUC (esant pusiauvyrinei koncentracijai) padidėja reikšmingai (vidutiniškai 65 %) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Hemodializė
Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai yra panašūs į nustatytus kontrolinėje populiacijoje, tačiau po vienkartinės 25 TV, 50 TV ar 100 TV/kg kūno svorio (0,25 mg, 0,50 mg ar 1 mg/kg kūno svorio) dozės suleidimo į veną AUC buvo du kartus didesnis, palyginti su kontroliniais rodmenimis.

Kūno svoris
Nutukusiems sveikiems savanoriams (KMI – 30–48 kg/m^2) kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę, nustatytas nežymiai didesnis vidutinis anti-Xa aktyvumo AUC (esant pusiausvyrinei koncentracijai), palyginti su nenutukusiais kontrolinės grupės asmenims, tačiau didžiausias anti-Xa aktyvumas plazmoje nepadidėjo. Vaistinį preparatą leidžiant po oda nutukusiems pacientams, pagal kūno svorį koreguotas klirensas būna mažesnis.

Po oda leidžiant pagal kūno svorį nekoreguotą enoksaparino natrio druskos dozę, po vienkartinės 4 000 TV (40 mg) dozės pavartojimo po oda anti-Xa ekspozicija buvo 52 % didesnė mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir 27 % didesnė mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg), palyginti su normalaus kūno svorio kontrolinių tiriamųjų rodmenimis (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetinė sąveika

Farmakokinetinės sąveikos tarp kartu vartojamų enoksaparino natrio druskos ir trombolitikų nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

13 savaičių trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei šunimis (po oda buvo leidžiama 15 mg/kg kūno svorio paros dozė) ir 26 savaites trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei beždžionėmis (po oda bei į veną buvo leidžiama 10 mg/kg kūno svorio paros dozė) metu enoksaparino natrio druskos nepageidaujamų reakcijų, išskyrus koaguliacijos slopinimą, nepasireiškė.

Enoksaparino natrio druska nesukėlė mutageninio poveikio tyrimų *in vitro* (įskaitant Ames tyrimą ir pelių limfominių ląstelių mutacijos perdavimo tyrimą) metu bei klastogeninio poveikio žmonių limfocitų chromosomų aberacijos tyrimo *in vitro* ir žiurkių kaulų čiulpų chromosomų aberacijos tyrimo *in vivo* metu.

Tyrimų su vaikingomis žiurkių ir triušių patelėmis metu po oda leidžiama iki 30 mg/kg kūno svorio enoksaparino natrio druskos paros dozė teratogeninio poveikio ar toksinio poveikio vaisiui nesukėlė. Po oda vartota enoksaparino natrio druska (paros dozės iki 20 mg/kg kūno svorio) poveikio žiurkių patinų bei patelių vaisingumui bei dauginimosi funkcijai nesukėlė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Injekcija po oda

Inhixa negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

Smūginė injekcija (boliusas) į veną tik ūminio MISSTP atvejais

Enoksaparino natrio druską galima saugiai vartoti kartu su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu (žr. 4.2 skyrių).

6.3 Tinkamumo laikas

Užpildytas švirkštas

3 metai

Vaistinis preparatas, praskiestas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu.

8 valandos

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,2 ml tirpalo:

skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir mėlynos spalvos polipropileno stūmoklio koteliu. Švirkštai gali papildomai turėti įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo, arba rankines adatos apsaugas; arba

- skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir balta polikarbonato stūmoklio koteliu. Švirkštai gali papildomai turėti *UltraSafe Passive* įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo.

Pakuotėje yra:
- 1, 2, 6, 10, 20 arba 50 užpildytų švirkštų
- 2, 6, 10, 20, 50 arba 90 užpildytų švirkštų su adatos apsaugos
- 6, 10 arba 20 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
- 2 arba 6 užpildytų švirkštų su *UltraSafe Passive* adatos apsaugos

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

VARTOJIMO INSTRUKCIJOS: UŽPILDYTI ŠVIRKŠTAI

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją naudojant užpildytą švirkštą be adatos apsaugos įtaiso

Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamumo laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.

- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kurioje pilvo pusėje ketinate atlikti injekciją. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*

1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.

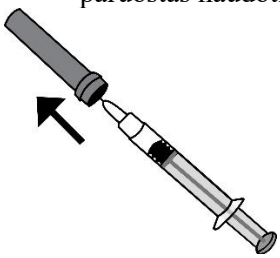
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.

3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.

5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

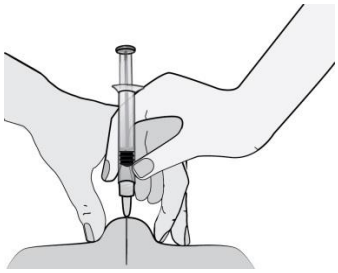


Prieš atlikdami injekciją, **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



8) Nykščiu spauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą.



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją naudojant užpildytą švirkštą su adatos apsaugos įtaisu

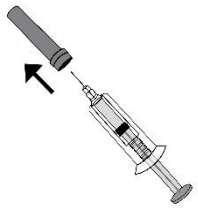
Jūsų užpildytas švirkštas turi prijungtą adatos apsaugos įtaisą, kuris skirtas apsaugoti nuo sužeidimo adata.
Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamumo laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kurioje pilvo pusėje ketinate atlikti injekciją. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*
1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.
3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.
5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

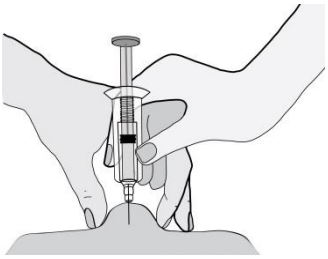


Prieš atlikdami injekciją, **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

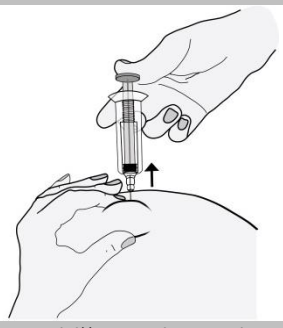
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



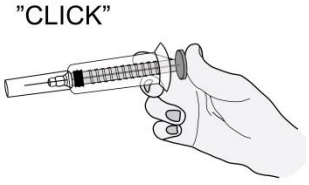
8) Nykščiu spauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą. Neatleiskite stūmoklio!



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Stipriai paspauskite švirkšto stūmoklį. Adatos apsauga, kuri turi plastmasinio cilindro formą, automatiškai persistums ant adatos ir visiškai ją uždengs.



11) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją naudojant užpildytą švirkštą su *UltraSafe Passive* adatos apsaugos įtaisu

Jūsų užpildytas švirkštas turi prijungtą *UltraSafe Passive* adatos apsaugos įtaisą, kuris skirtas apsaugoti nuo sužeidimo adata.
Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite leistis preparato, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kurioje pilvo pusėje ketinate atlikti injekciją. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*
1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.
3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.
5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

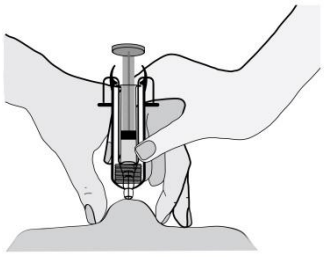


Prieš atlikdami injekciją, **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

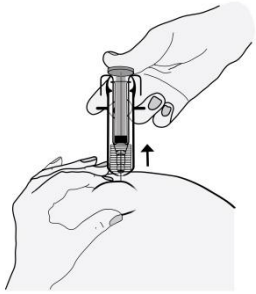
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



8) Nykščiu paspauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą. Neatleiskite stūmoklio!



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Paleiskite stūmoklį ir leiskite švirkštui judėti aukštyn tol, kol visa adata bus apsaugota ir užsifiksuos vietoje.



11) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą su rankiniu adatos apsaugos įtaisu

Jūsų užpildytas švirkštas turi prijungtą rankinį adatos apsaugos įtaisą, kuris skirtas apsaugoti nuo sužeidimo adata.
Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.

- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kur ketinate leisti vaistinio preparato. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*

1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.

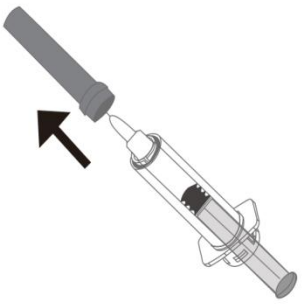
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.

3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Tai turėtų būti ne mažiau kaip 5 cm nuo bambos ir toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.

5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

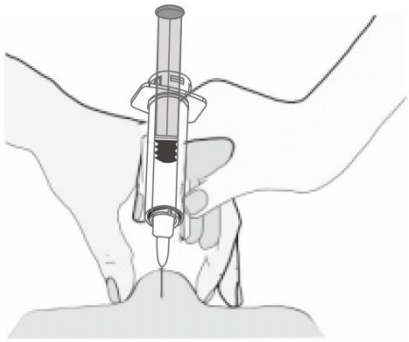


Prieš atlikdami injekciją **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

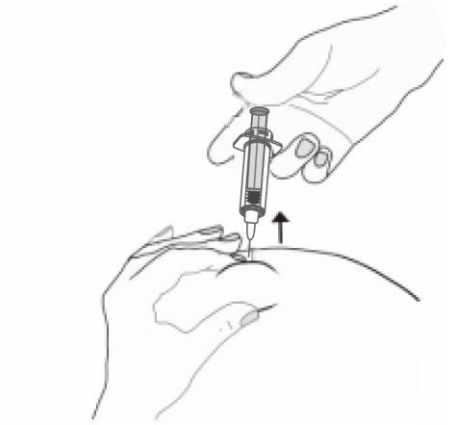
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



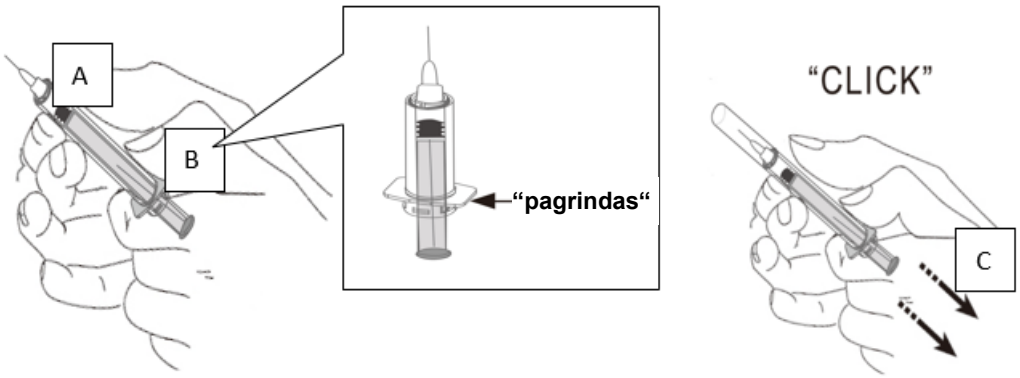
8) Nykščiu paspauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą. Neatleiskite stūmoklio!



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Tvirtai laikykite švirkšto mėgintuvėlį viena ranka (A). Kita ranka laikykite pagrindą, švirkšto „sparnus“ (B) ir traukite pagrindą, kol išgirsite spragtelėjimą (C). Dabar panaudota adata yra visiškai apsaugota.



11) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2016 m. rugsėjo 15 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2021 rugpjūčio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 4000 TV (40 mg)/0,4 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

10 000 TV/ml (100 mg/ml) injekcinis tirpalas

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 4 000 anti-Xa TV (atitinkamai 40 mg) enoksaparino natrio druskos (*enoxaparinum natricum*) 0,4 ml injekcinio vandens.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

Enoksaparino natrio druska yra biologinė medžiaga, gaminama atliekant iš kiaulių žarnų gleivinės gauto heparino benzilo esterio šarminę depolimerizaciją.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte (injekcija).

Skaidrus bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Inhixa skirtas vartoti suaugusiesiems toliau nurodytais atvejais.

- Venų tromboembolijos profilaktikai vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams, ypač jeigu atliekamos ortopedinės arba bendrosios chirurgijos, įskaitant onkologinę, operacijos.
- Venų tromboembolijos profilaktikai terapiniams pacientams, kurie serga ūmine liga (pvz., ūminiu širdies nepakankamumu, ūminiu kvėpavimo nepakankamumu, sunkia infekcine arba reumatine liga), jeigu gebėjimas judėti yra apribotas ir yra padidėjusi venų tromboembolijos rizika.
- Giliųjų venų trombozei (GVT) ir plaučių embolijai (PE) gydyti, išskyrus atvejus, kai tikėtina, kad PE gydyti prireiks trombolizinės terapijos arba chirurginio gydymo.
- Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinis gydymas ir jų pasikartojimo prevencija aktyviu vėžiu sergantiems pacientams.
- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu.
- Esant ūminiam koronariniam sindromui:
    - Nestabiliajai krūtinės anginai ir miokardo infarktui be ST segmento pakilimo (*non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) gydyti, derinyje su per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi.
    - Ūminiam miokardo infarktui su ST segmento pakilimu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) gydyti, įskaitant pacientus, kurie bus gydomi tik vaistiniais preparatais ar kuriems vėliau bus atliekama perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Venų tromboembolijos profilaktika vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams
Individualią tromboembolijos riziką galima nustatyti naudojant validuotą rizikos stratifikavimo modelį.

- Pacientams, kuriems yra vidutinė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 2 000 TV (20 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą. Įrodyta, kad gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze pradėjimas prieš operaciją (iki operacijos likus 2 valandoms) yra veiksmingas ir saugus, atliekant vidutinės rizikos operaciją.
  Vidutinės rizikos pacientams gydymą enoksaparino natrio druska reikia tęsti ne trumpiau kaip 7–10 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Profilaktiką reikia tęsti tol, kol paciento gebėjimas judėti nebebus reikšmingai sumažėjęs.
- Pacientams, kuriems yra didelė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą, gydymą rekomenduojama pradėti likus 12 valandų iki operacijos. Jeigu profilaktiką reikia pradėti anksčiau nei likus 12 valandų iki operacijos (pvz., didelės rizikos pacientams, laukiantiems atidėtos ortopedinės operacijos), paskutinė injekcija turi būti atlikta likus ne daugiau kaip 12 valandų iki operacijos, profilaktika turi būti pratęsta po operacijos praėjus 12 valandų.
  - Jeigu atliekama didelė ortopedinė operacija, rekomenduojama ilgesnė trombozės profilaktika iki 5 savaičių.
  - Jeigu atliekama pilvo ar dubens srities onkologinė operacija, pacientams, kuriems yra didelė venų tromboembolijos (VTE) rizika, rekomenduojama pailginta trombozės profilaktika iki 4 savaičių.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams pacientams
Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą.
Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas mažiausiai 6–14 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Ilgesnio kaip 14 dienų gydymo nauda nenustatyta.

GVT ir PE gydymas
Enoksaparino natrio druska gali būti leidžiama po oda kartą per parą (150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio)) arba du kartus per parą (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio)). Dozavimo schemą gydytojas turi pasirinkti remdamasis individualiu vertinimu, įskaitant tromboembolijos rizikos ir kraujavimo rizikos įvertinimą. 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozė, vartojama kartą per parą, skiriama pacientams, kuriems nėra komplikacijų ir kuriems VTE pasikartojimo rizika yra maža. Du kartus per parą vartojama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė yra skiriama visiems kitiems pacientams, pvz., nutukusiems, sergantiems simptomine PE, vėžiu, pasikartojančia VTE arba proksimaline (klubinės venos [*v. iliaca*]) tromboze.

Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas vidutiniškai 10 dienų. Kai reikia, turi būti pradedami vartoti geriamieji antikoaguliantai (žr. „Gydymo enoksaparino natrio druskos ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą“ 4.2 skyriaus pabaigoje).

Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinio gydymo ir jų pasikartojimo prevencijos pacientams, sergantiems aktyviu vėžiu atveju, gydytojai turi atidžiai įvertinti kiekvieno paciento individualią tromboembolijos ir kraujavimo riziką.
Rekomenduojama dozė yra 100 TV/kg (1 mg/kg), suleidžiama po oda du kartus per parą 5-10 dienų, po to iki 6 mėnesių po 150 TV/kg (1,5 mg/kg) vieną kartą per parą suleidžiama po oda. Nuolatinio gydymo antikoaguliantais naudą reikia iš naujo įvertinta po 6 gydymo mėnesių.

Trombų susidarymo profilaktika hemodializės metu
Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio).
Jeigu yra didelė kraujavimo rizika, dozę reikia mažinti iki 50 TV/kg (0,5 mg/kg), jeigu yra dviguba kraujagyslinė prieiga, arba iki 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio), jeigu yra viena kraujagyslinė prieiga.

Hemodializės metu enoksaparino natrio druską reikia leisti į arterinę apytakos atšaką dializės pradžioje. Tokios dozės poveikio paprastai pakanka 4 valandų procedūrai, tačiau jeigu randama fibrino žiedų, pvz., kai dializė užtrunka ilgiau nei įprasta, galima suleisti papildomą 50–100 TV/kg kūno svorio (0,5–1 mg/kg kūno svorio) dozę.

Duomenų apie enoksaparino natrio druskos vartojimą gydymui arba profilaktikai hemodializės metu nėra.

Ūminis koronarinis sindromas: nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI bei ūminio STEMI gydymas

- Gydant nestabiliąją krūtinės anginą ir NSTEMI rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio), ji leidžiama po oda kas 12 valandų, kartu skiriant ir antitrombocitinį gydymą. Gydymą būtina tęsti ne mažiau kaip 2 dienas ir iki tol, kol stabilizuosis klinikinė būklė, įprastinė gydymo trukmė yra 2–8 dienos.
  Acetilsalicilo rūgštį rekomenduojama vartoti visiems pacientams, jeigu nėra kontraindikacijų; pradinė įsotinamoji dozė yra 150–300 mg (acetilsalicilo rūgštimi negydytiems pacientams), palaikomoji ilgai vartojama paros dozė yra 75–325 mg, neatsižvelgiant į gydymo strategiją.

- Gydant ūminį STEMI rekomenduojama į veną suleisti vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę ir po oda suleisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę. Po to kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 10 000 TV (100 mg)). Kartu būtina skirti tinkamą antitrombocitinį gydymą, pvz., per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi (po 75–325 mg kartą per parą), jeigu nėra kontraindikacijų. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 8 dienos arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvyks anksčiau). Jeigu kartu vartojama trombolitikų (fibrinui specifinių ar nespecifinių), enoksaparino natrio druską reikia suleisti laikotarpiu 15 minučių iki ir 30 minučių po gydymo fibrinolitikais pradžios.
  - Apie dozavimą ≥ 75 metų pacientams žr. poskyrį „Senyviems pacientams“.
  - Jeigu pacientams, kuriems atliekama PVAI, paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda buvo suleista likus mažiau kaip 8 valandoms iki baliono išpūtimo, papildomos dozės leisti nereikia. Jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną reikia suleisti smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija
Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti.

Senyviems pacientams
Visoms indikacijoms, išskyrus STEMI, dozės senyviems pacientams mažinti nereikia, nebent yra sutrikusi inkstų funkcija (žr. toliau esantį poskyrį „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyrių).
Gydant ūminį STEMI, senyviems ≥ 75 metų pacientams negalima leisti pradinės smūginės dozės į veną. Iš pradžių kas 12 valandų po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 7 500 TV (75 mg), vėliau po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė). Informacijos apie dozavimą senyviems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pateikiama toliau esančiame poskyryje „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyriuje.

Sutrikusi kepenų funkcija
Duomenų apie pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra nedaug (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius), todėl gydant tokius pacientus būtinas atsargumas (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)
Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas
Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.

Dozavimo lentelė pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–30 ml/min.).

Indikacija	Dozavimo schema
Venų tromboembolijos profilaktika	2 000 TV (20 mg) po oda kartą per parą
GVT ir PE gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Ūminio STEMI gydymas (jaunesniems kaip 75 metų pacientams)	1 x 3 000 TV (30 mg) smūginė dozė į veną ir 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas
Ūminio STEMI gydymas (vyresniems kaip 75 metų pacientams)	Smūginė dozė į veną neleidžiama, 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas

Rekomenduojamas dozės koregavimas netaikomas hemodializės indikacijai.

Vidutinio sunkumo ir lengvas inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) ir lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama, tačiau patariama atidžiai stebėti klinikinę būklę.

Vartojimo metodas

Inhixa nėra skirtas leisti į raumenis, todėl neturėtų būti vartojamas šiuo būdu.

Venų tromboembolijos profilaktikai po operacijos, GVT ir PE gydymui, išplėstiniam GVT ir PE gydymui aktyviu vėžiu sergantiems pacientams, nestabiliosios krūtinės anginos bei NSTEMI gydymui enoksaparino natrio druska turi būti leidžiama po oda.

- Ūminio STEMI gydymas pradedamas viena smūgine į veną suleidžiama doze, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.
- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu enoksaparino natrio druskos leidžiama į dializės apytakos arterinę atšaką.

Vienkartiniai užpildyti švirkštai yra paruošti nedelsiant vartoti.

Jeigu naudojamos ampulės ar daugiadoziai flakonai, siekiant užtikrinti tikslaus vaistinio preparato kiekio įtraukimą, rekomenduojama naudoti tuberkulino arba ekvivalentiškus švirkštus.

Injekcijos po oda metodas

Injekciją geriausia atlikti gulinčiam pacientui. Enoksaparino natrio druska leidžiama giliai po oda.

Naudojant užpildytus švirkštus, prieš injekciją oro burbuliukų išstumti iš švirkšto nereikia, kad nebūtų prarasta vaistinio preparato. Jeigu injekuojamą vaistinio preparato kiekį reikia koreguoti pagal paciento kūno svorį, reikia naudoti graduotus užpildytus švirkštus ir perteklių išstumti prieš suleidžiant vaistinį preparatą. Reikia žinoti, kad kai kuriais atvejais tikslios dozės dėl švirkšto gradavimo pasiekti neįmanoma, todėl tokiais atvejais tūrį reikia suapvalinti iki artimiausios gradavimo padalos.

Reikia leisti pakaitomis į kairiąją ir dešiniąją priekinę arba užpakalinę šoninę pilvo sienos sritį.

Visą adatą reikia statmenai įsmeigti į švelniai nykščiu ir smiliumi suimtą odos klostę. Odos klostės negalima atleisti tol, kol injekcija nebus užbaigta. Po vaistinio preparato suleidimo injekcijos vietos trinti negalima.

Pastaba, susijusi su užpildytais švirkštais, turinčiais automatinę saugumo sistemą: saugumo sistema suaktyvinama injekcijos pabaigoje (žr. 6.6 skyriuje pateikiamas instrukcijas).

Jeigu pacientas injekciją atlieka pats, jam būtina nurodyti laikytis instrukcijų, pateikiamų šio vaistinio preparato pakuotėje esančiame pacientui skirtame pakuotės lapelyje.

Smūginės dozės injekcija į veną (tik ūminio STEMI indikacijai)

Ūminio STEMI gydymas pradedamas vienos smūginės dozės injekcija į veną, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.
Injekcijai į veną galima naudoti daugiadozį flakoną arba užpildytą švirkštą.
Enoksaparino natrio druską reikia leisti per intraveninę sistemą. Jos negalima maišyti ar vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais. Siekiant išvengti galimo enoksaparino natrio druskos susimaišymo su kitais vaistiniais preparatais, pasirinktą intraveninę sistemą būtina praplauti pakankamu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba 5% gliukozės injekciniame vandenyje kiekiu prieš enoksaparino natrio druskos smūginės dozės leidimą į veną ir po to, kad būtų išvalyta vaistinio preparato leidimo jungtis.
Enoksaparino natrio druską galima saugiai vartoti kartu su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu.

Pradinė smūginė 3 000 TV (30 mg) dozė
Pradinei smūginei 3 000 TV (30 mg) dozei suleisti reikia naudoti enoksaparino natrio druskos graduotą užpildytą švirkštą: reikia išstumti perteklinį tūrį, kad švirkšte liktų tik 3 000 TV (30 mg). Tada 3 000 TV (30 mg) dozę galima tiesiogiai leisti į intraveninę sistemą.

Papildoma smūginė dozė PVAI atveju, jeigu paskutinė dozė po oda suleista likus daugiau nei 8 valandoms iki baliono išpūtimo
Jeigu pacientui atliekama PVAI ir paskutinė dozė po oda buvo suleista likus daugiau nei 8 valandoms iki baliono išpūtimo, reikia į veną suleisti papildomą smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) dozę.

Siekiant užtikrinti, kad būtų suleistas tikslus mažas tūris, vaistinį preparatą rekomenduojama atskiesti iki 300 TV/ml (3 mg/ml).
Norint gauti 300 TV/ml (3 mg/ml) tirpalą, naudojant 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos užpildytą švirkštą, rekomenduojama naudoti 50 ml infuzijų maišelį (t. y. natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalą) kaip nurodyta toliau.
Švirkštu iš infuzijų maišelio ištraukiama 30 ml skysčio ir jis išpilamas. Visas 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos užpildyto švirkšto turinys suleidžiamas į maišelyje likusius 20 ml. Maišelio turinys švelniai sumaišomas. Švirkštu įtraukiamas reikiamas praskiesto tirpalo tūris ir suleidžiamas į intraveninę sistemą.

Pabaigus skiedimą, tūrį, kurį reikia injekuoti, galima apskaičiuoti pagal formulę [praskiesto tirpalo tūris (ml) = paciento kūno svoris (kg) x 0,1] arba naudojant toliau esančią lentelę. Praskiestą tirpalą rekomenduojama paruošti prieš pat vartojimą.

Per intraveninę sistemą suleidžiamas tūris po skiedimo užbaigimo, esant 300 TV (3 mg)/ml koncentracijai

Kūno svoris	**Reikiama dozė 30 TV/kg (0,3 mg/kg)**	**Injekuojamas tūris, kai praskiesta iki galutinės 300 TV (3 mg)/ml koncentracijos**	
[kg]	**TV**	**[mg]**	**[ml]**
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injekcija į arterinę atšaką

Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu vaistinis preparatas leidžiamas į dializės apytakos arterinę atšaką.

Gydymo enoksaparino natrio druska ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą

Gydymo enoksaparino natrio druska ir vitamino K antagonistais (VKA) keitimas vienas į kitą
Būtina sustiprinti klinikinės būklės ir laboratorinių tyrimų rodmenų [protrombino laiko, išreikšto kaip tarptautinis normalizuotas santykis (TNS)] stebėjimą, kad būtų stebimas VKA poveikis.
Maksimalus VKA poveikis pasireiškia po tam tikro laikotarpio, todėl gydymą stabilia enoksaparino natrio druskos doze būtina tęsti pakankamą laikotarpį, kol TNS taps palaikomas norimose terapinėse ribose (tai turi būti patvirtinta dviem iš eilės atliktais tyrimais).
VKA vartojantiems pacientams jų vartojimą reikia nutraukti ir pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę suleisti po to, kai TNS tampa mažesnis nei terapinė riba.

Gydymo enoksaparino natrio druska ir tiesioginiais geriamaisiais antikoaguliantais (TGA) keitimas vienas į kitą
Enoksaparino natrio druska gydomiems pacientams jo vartojimą nutraukti ir pradėti vartoti TGA reikia likus 0–2 valandoms iki laiko, kai reikia suleisti kitą enoksaparino natrio druskos dozę (reikia remtis TGA preparato charakteristikų santrauka).
TGA gydomiems pacientams pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę reikia suleisti tuo metu, kai reikia vartoti kitą TGA dozę.

Vartojimas atliekant spinalinę ir epidurinę anesteziją ar juosmeninę punkciją

Jeigu gydytojas nusprendžia suleisti antikoaguliantą, kai atliekama epidurinė ar spinalinė anestezija arba juosmeninė punkcija, rekomenduojama atidžiai stebėti neurologinę būklę, kadangi yra hematomos nugaros smegenyse ir (ar) smegenų kamiene susidarymo rizika (žr. 4.4 skyrių).

- *Dozės, vartojamos profilaktikai*

Būtinas mažiausiai 12 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos profilaktinės dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo.
Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 12 valandų pertrauka.
Jeigu kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., reikia apsvarstyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 24 valandų reikalingumą.
Pradėti gydymą 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze likus 2 valandoms iki operacijos yra nesuderinama su neuroaksialine anestezija.

- *Dozės, vartojamos gydymui*

Būtinas mažiausiai 24 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos gydomosios dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).
Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 24 valandų pertrauka.
Jeigu kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., reikia apsvarstyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 48 valandų reikalingumą.
Pacientams, kurie enoksaparino natrio druskos vartoja du kartus per parą (t. y. po 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą arba 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) turi praleisti antrą enoksaparino natrio druskos dozę, kad būtų pakankama pertrauka prieš kateterio įkišimą ar ištraukimą.

Anti-Xa faktoriaus koncentracija šiais laiko taškais išlieka išmatuojama ir garantijų, kad, kateterį įkišus ar ištraukus po nurodyto laikotarpio, neatsiras hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, nėra.
Panašiai rekomenduojama enoksaparino natrio druskos nevartoti mažiausiai 4 valandas po spinalinės ar epidurinės punkcijos arba kateterio ištraukimo. Toks laikotarpis turi būti paremtas naudos ir rizikos įvertinimu, atsižvelgiant ir į trombozės riziką, ir į kraujavimo, susijusio su procedūra bei paciento rizikos veiksniais, riziką.

4.3 Kontraindikacijos

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti toliau išvardytais atvejais.

- Padidėjęs jautrumas enoksaparino natrio druskai, heparinui ar jo dariniams, įskaitant mažos molekulinės masės heparinus (MMMH), arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvusi su imuniniais mechanizmais susijusi heparino sukelta trombocitopenija (HST) arba antikūnų buvimas kraujyje (taip pat žr. 4.4 skyrių).
- Aktyvus kliniškai reikšmingas kraujavimas ir būklė, kai yra didelė kraujavimo rizika, įskaitant neseniai ištikusį hemoraginį insultą, virškinimo trakto opą, piktybinį naviką (jeigu yra didelė rizika, kad iš jo užkraujuos), neseniai atliktą galvos ar nugaros smegenų arba akių operaciją, patvirtintus ar įtariamus stemplės varikozinius mazgus, arterines-veninės malformacijas, kraujagyslių aneurizmas arba sunkius nugaros ar galvos smegenų kraujagyslių sutrikimus.
- Spinalinė ar epidurinė arba regioninė anestezija, jeigu enoksaparino natrio druskos vartota gydomosiomis dozėmis paskutiniųjų 24 valandų laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

MMMH yra biologiniai vaistiniai preparatai. Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Bendroji informacija

Enoksaparino natrio druskos negalima tiesiogiai (ta pačia doze vienetais) keisti į kitus MMMH, o jų − į enoksaparino natrio druską, kadangi skiriasi šių vaistinių preparatų gamybos procesas, molekulinė masė, specifinis anti-Xa ir anti-IIa aktyvumas, vienetai, dozė, klinikinis veiksmingumas ir saugumas. Dėl šių priežasčių skiriasi jų farmakokinetika ir su tuo susijęs biologinis aktyvumas (pvz., antitrombininis aktyvumas, sąveika su trombocitais). Dėl to būtina atkreipti ypatingą dėmesį į kiekvieno patentinio vaistinio preparato vartojimo instrukciją ir ją tiksliai vykdyti.

Buvusi HST (> 100 dienų laikotarpiu)

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti pacientams, kuriems paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvo su imuniniais mechanizmais susijusi HST arba kraujyje yra antikūnų (žr. 4.3 skyrių). Antikūnų kraujyje gali išlikti kelerius metus.
Enoksaparino natrio druskos būtina ypač atsargiai vartoti pacientams, kuriems buvo pasireiškusi heparino sukelta trombocitopenija (prieš > 100 dienų) ir kurių kraujyje nėra antikūnų. Tokiais atvejais sprendimas dėl enoksaparino natrio druskos vartojimo turi būti priimtas tik atidžiai įvertinus naudą ir riziką bei apsvarsčius gydymo ne heparino dariniais (pvz., danaparoido natrio druska ar lepirudinu) galimybę.

Trombocitų skaičiaus stebėjimas

Vėžiu sergančių pacientų, kurių trombocitų kiekis yra mažesnis nei 80 G/l, gydymo antikoaguliantais paskyrimą būtina apsvarstyti kiekvienu konkrečiu atveju ir rekomenduojama atidžiai stebėti tokius pacientus.

Vartojant MMMH, yra su antikūnais susijusios HST pasireiškimo rizika. Trombocitopenija paprastai pasireiškia laikotarpiu nuo 5 iki 21 enoksaparino natrio druskos vartojimo dienos.
HST rizika yra didesnė pooperaciniams pacientams, dažniausiai ji pasireiškia po širdies operacijų ir vėžiu sergantiems pacientams.
Dėl to trombocitų skaičių rekomenduojama tirti prieš pradedant gydymą enoksaparino natrio druska ir vėliau reguliariai jo metu.
Jeigu yra HST rodančių klinikinių simptomų (bet koks naujas arterijų ir (arba) venų tromboembolijos epizodas, bet koks skausmingas odos pažeidimas injekcijos vietoje, bet kokia alerginė ar anafilaktoidinė reakcija gydymo metu), būtina ištirti trombocitų skaičių. Pacientai turi žinoti, kad gali atsirasti tokių simptomų, ir tokiu atveju informuoti savo šeimos gydytoją.
Patvirtinus reikšmingą trombocitų skaičiaus sumažėjimą (30–50 %, palyginti su pradiniu rodmeniu), reikia nedelsiant nutraukti gydymą enoksaparino natrio druska ir pradėti taikyti kitą gydymą ne heparinų tipo antikoaguliantais.

Kraujavimas

Kaip ir vartojant kitų antikoaguliantų, kraujavimas gali prasidėti bet kurioje kūno vietoje. Prasidėjus kraujavimui, reikia išsiaiškinti jo vietą ir pradėti atitinkamai gydyti.
Enoksaparino natrio druskos, kaip ir bet kokio kito antikoagulianto, reikia vartoti atsargiai, kai yra būklė, kurios metu padidėja kraujavimo pavojus, pvz.:

- sutrikusi hemostazė;
- buvusi pepsinė opa;
- neseniai ištikęs išeminis insultas;
- sunki arterinė hipertenzija;
- neseniai pasireiškusi diabetinė retinopatija;
- neurochirurginė ar oftalmologinė operacija;
- kartu vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Laboratoriniai tyrimai

Vartojant dozes, skirtas venų tromboembolijos profilaktikai, enoksaparino natrio druska nedaro reikšmingos įtakos kraujavimo laikui ir bendrų kraujo krešėjimo tyrimų rodmenims bei neveikia trombocitų agregacijos ar fibrinogeno jungimosi prie trombocitų.
Vartojant didesnes dozes, gali pailgėti dalinis aktyvintasis tromboplastino laikas (DATL) ir aktyvintasis krešėjimo laikas (AKL). DATL ir AKL pailgėjimo ryšys su enoksaparino natrio druskos antitrombroziniu poveikiu nėra tiesinis, todėl minėti tyrimai nėra tinkami ir patikimi enoksaparino natrio druskos poveikiui stebėti.

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija negali būti atliekamos 24 valandų laikotarpiu po terapinės enoksaparino natrio druskos dozės pavartojimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).
Aprašyta atvejų, kai pacientams, kuriems kartu buvo skiriama enoksaparino natrio druskos ir atliekama spinalinė ar epidurinė anestezija, atsirado hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, sukėlusi ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių. Tokie reiškiniai yra reti, kai kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) arba mažesnė enoksaparino natrio druskos dozė. Tokio poveikio rizika yra didesnė, jeigu naudojami pooperaciniai ilgalaikiai epiduriniai kateteriai, kartu vartojama kitų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų, pvz., nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU), atliekama traumuojanti ar kartotina epidurinė ar spinalinė punkcija arba pacientui jau buvo operuotas stuburas, arba jis yra deformuotas.

Jeigu sukeliama epidurinė ar spinalinė anestezija (analgezija) arba atliekama juosmeninė punkcija, norint sumažinti su enoksaparino natrio druskos vartojimu susijusio kraujavimo riziką, reikia atsižvelgti į enoksaparino natrio druskos farmakokinetiką (žr. 5.2 skyrių). Įkišti ir ištraukti epidurinį kateterį ar atlikti juosmeninę punkciją geriausiai tada, kai enoksaparino natrio druskos antikoaguliacinis poveikis yra silpnas; vis dėlto tikslus laikotarpis, per kurį antikoaguliacinis poveikis kiekvienam pacientui tampa pakankamai silpnas, nėra žinomas. Jeigu paciento kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., į tai būtina atsižvelgti, kadangi enoksaparino natrio druskos eliminacija gali pailgėti (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu gydytojas nusprendžia pacientui, kuriam sukeliama epidurinė arba spinalinė anestezija (analgezija) ar atliekama juosmeninė punkcija, skirti antikoaguliantų, būtina dažnai tirti, ar neatsiranda bet kokių neurologinių sutrikimų požymių ar simptomų, pvz., skausmo nugaros vidurinėje linijoje, sensorinio ir motorinio deficito (kojų tirpimo ar silpnumo), žarnyno ir (arba) šlapimo pūslės disfunkcijos. Pacientą reikia perspėti, kad, pastebėjęs bet kurį iš paminėtų požymių ar simptomų, jis nedelsdamas apie tai informuotų gydytoją. Įtarus, kad atsirado spinalinės hematomos požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nustatyti diagnozę ir pradėti gydymą; būtina apsvarstyti nugaros smegenų dekompresijos reikalingumą, nors toks gydymas gali ir nepadėti išvengti neurologinio pažeidimo ar jį pašalinti.

Odos nekrozė / odos vaskulitas

Gauta pranešimų apie odos nekrozę ir odos vaskulitą vartojant MMMH, tokiu atveju būtina nedelsiant nutraukti gydymą.

Perkutaninės vainikinių arterijų revaskuliarizacijos procedūros

Siekiant sumažinti kraujavimo riziką po kraujagyslių instrumentinių procedūrų gydant nestabiliąją krūtinės anginą, NSTEMI ir ūminį STEMI, reikia tiksliai laikytis rekomenduojamų pertraukų tarp enoksaparino natrio druskos dozių leidimo. Svarbu pasiekti, kad po PVAI nekraujuotų iš punkcijos vietos. Jeigu naudojama punkcijos vietą užsandarinanti priemonė, įmovą galima ištraukti iš karto. Jeigu punkcijos vieta užspaudžiama rankiniu būdu, įmovą galima pašalinti praėjus 6 valandoms nuo paskutinės enoksaparino natrio druskos injekcijos į veną ar po oda. Jeigu gydymas enoksaparino natrio druska tęsiamas įmovą ištraukus, kita enoksaparino natrio druskos dozė leidžiama ne anksčiau kaip po 6–8 valandų. Reikia stebėti, ar nėra kraujavimo arba hematomos susidarymo požymių procedūros vietoje.

Ūminis infekcinis endokarditas

Heparino paprastai nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie serga ūminiu infekciniu endokarditu, kadangi kyla kraujavimo į smegenis rizika. Jeigu manoma, kad toks gydymas neabejotinai būtinas, sprendimą būtina priimti tik atidžiai įvertinus individualią naudą ir riziką.

Protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo trombozės profilaktikai tyrimų su pacientais, kuriems protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai, neatlikta. Buvo pavienių protezuotų širdies vožtuvų trombozės atvejų pacientams, kurie turėjo protezuotų mechaninių širdies vožtuvų ir trombozės profilaktikai vartojo enoksaparino natrio druskos. Tokių atvejų vertinimą apsunkina kiti buvę rizikos veiksniai, įskaitant kitas ligas, ir nepakankami klinikiniai duomenys. Kai kuriais iš šių atvejų pacientės buvo nėščios moterys ir trombozė sukėlė moters bei vaisiaus mirtį.

Nėščios moterys, turinčios protezuotų mechaninių širdies vožtuvų

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo tromboembolijos profilaktikai tyrimų su nėščiomis moterimis, turinčiomis mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, neatlikta. Klinikinio tyrimo metu nėščios moterys, turinčios mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, vartojo enoksaparino natrio druskos (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) tromboembolijos profilaktikai. 2 iš 8 moterų susidarė kraujo krešulių, užkimšusių vožtuvus bei sukėlusių moters ir vaisiaus mirtį. Po enoksaparino natrio druskos pateikimo į rinką gauta pavienių pranešimų apie protezuotų mechaninių širdies vožtuvų trombozę nėščioms moterims, enoksaparino natrio druskos vartojusioms tromboembolijos profilaktikai. Tromboembolijos rizika gali būti didesnė nėščioms moterims, turinčioms protezuotų mechaninių širdies vožtuvų.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams, vartojantiems enoksaparino natrio druskos profilaktinėmis dozėmis, kraujavimo rizikos padidėjimo nepastebėta. Vis dėlto senyviems pacientams (ypač 80 metų ir vyresniems) didesnė kraujavimo komplikacijų pasireiškimo rizika gali būti vartojant terapines dozes. Rekomenduojamas atidus klinikinis stebėjimas, be to, reikia apsvarstyti dozės mažinimo galimybę vyresniems kaip 75 metų pacientams, gydomiems nuo STEMI (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, padidėja enoksaparino natrio druskos ekspozicija, todėl didėja kraujavimo rizika. Rekomenduojama atidžiai stebėti tokių pacientų klinikinę būklę, be to, galima apsvarstyti biologinio anti-Xa aktyvumo parametrų stebėjimo reikalingumą (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.
Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–30 ml/min.), enoksaparino natrio druskos ekspozicija reikšmingai padidėja, todėl rekomenduojama koreguoti profilaktikai ar gydymui vartojamas dozes (žr. 4.2 skyrių).
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) arba lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama.

Sutrikusi kepenų funkcija

Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi didėja kraujavimo rizika. Dozės koregavimas remiantis anti-Xa aktyvumo stebėjimu pacientams, kurie serga kepenų ciroze, nėra patikimas ir todėl nerekomenduojamas (žr. 5.2 skyrių).

Mažas kūno svoris

Nustatyta, kad profilaktinėmis pagal kūno svorį nekoreguotomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos ekspozicija mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg) būna didesnė, todėl gali padidėti kraujavimo rizika. Rekomenduojamas atidus klinikinis tokių pacientų stebėjimas (žr. 5.2 skyrių).

Nutukę pacientai

Nutukusiems pacientams yra didesnė tromboembolijos rizika. Profilaktinių dozių saugumas ir veiksmingumas nutukusiems pacientams (kūno masės indeksas > 30 kg/m²) nebuvo iki galo nustatyti ir bendros nuomonės dėl dozės koregavimo nėra. Tokie pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar neatsiranda tromboembolijos požymių ir simptomų.

Hiperkalemija

Heparinas gali slopinti aldosterono išsiskyrimą iš antinksčių ir dėl to sukelti hiperkalemiją (žr. 4.8 skyrių), ypač pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, lėtiniu inkstų nepakankamumu, kuriems prieš pradedant gydymą jau yra metabolinė acidozė arba kurie jau vartoja kalio kiekį didinančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių). Reikia reguliariai matuoti kalio kiekį plazmoje, ypač didesnės rizikos grupės pacientams.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė

Buvo pranešta apie su gydymu enoksaparinu susijusią ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP), kurios dažnis nežinomas. Išrašant receptą pacientus reikia informuoti apie požymius bei simptomus ir atidžiai stebėti, ar nepasireiškė odos reakcijų. Jei pasireiškia tas reakcijas leidžiančių įtarti požymių ir simptomų, enoksaparino vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti alternatyvų gydymą (pagal aplinkybes).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu nerekomenduojama

Hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai (žr. 4.4 skyrių)

Tam tikrų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų vartojimą rekomenduojama nutraukti prieš gydymo enoksaparino natrio druska pradžią, nebent jeigu yra neabejotinų jų vartojimo tęsimo indikacijų. Jeigu toks kombinuotasis gydymas būtinas, enoksaparino natrio druską reikia vartoti atidžiai stebint paciento klinikinę būklę bei atitinkamus laboratorinius rodmenis. Tokie vaistiniai preparatai yra:

- sisteminio poveikio salicilatai, acetilsalicilo rūgštis uždegimą malšinančiomis dozėmis ir NVNU, įskaitant ketoroloaką;
- kiti trombolitikai (pvz., alteplazė, reteplazė, streptokinazė, tenekteplazė, urokinazė) ir antikoaguliantai (žr. 4.2 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu reikia atsargiai

Toliau išvardytų vaistinių preparatų kartu su enoksaparino natrio druska galima vartoti atsargiai.

- *Kiti hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai, pvz.:*
  - trombocitų agregacijos inhibitoriai, įskaitant antiagregacinėmis (kardioprotekcinėmis) dozėmis vartojamą acetilsalicilo rūgštį, klopidogrelį, tiklopidiną ir glikoproteino IIb/IIIa antagonistus, skirtus vartoti nuo ūminio koronarinio sindromo, nes yra kraujavimo rizika;
  - dekstranas 40;
  - sisteminio poveikio gliukokortikoidai.

- *Kalio kiekį didinantys vaistiniai preparatai*

Kalio kiekį serume didinančių vaistinių preparatų vartoti kartu su enoksaparino natrio druska galima, tačiau būtina atidžiai stebėti klinikinę būklę ir laboratorinius rodmenis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra duomenų apie tai, kad antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą vartojamas enoksaparinas prasiskverbtų per moters placentą. Tokios informacijos apie pirmąjį nėštumo trimestrą nėra.
Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio toksinio poveikio vaisiui ar teratogeninio poveikio (žr. 5.3 skyrių). Tyrimai su gyvūnais parodė, kad per placentą prasiskverbia minimalus enoksaparino kiekis.
Nėštumo laikotarpiu enoksaparino natrio druskos galima vartoti tik tada, kai gydytojas nusprendžia, kad tai neabejotinai būtina.

Nėščias enoksaparino natrio druska gydomas moteris reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda kraujavimo arba per stipraus antikoaguliacinio poveikio požymių, ir įspėti apie kraujavimo riziką. Turimi duomenys rodo, kad nėra įrodymų, jog padidėja kraujavimo, trombocitopenijos ar osteoporozės rizika, palyginti su būnančia moterims, kurios nėra nėščios, išskyrus nėščias moteris, kurioms yra protezuotų širdies vožtuvų (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu planuojama epidurinė anestezija, prieš tai rekomenduojama nutraukti enoksaparino natrio druskos vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar nepakitusio enoksaparino išsiskiria į motinos pieną. Į žindančių žiurkių pieną pateko labai nedaug enoksaparino ar jo metabolitų.
Per burną pavartotos enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina. *Inhixa* gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie enoksaparino natrio druskos poveikį vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enoksaparino natrio druska gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Enoksaparino natrio druskos poveikis vertintas atlikus klinikinius tyrimus, kurių metu enoksaparino natrio druskos vartojo daugiau kaip 15 000 pacientų. Iš jų 1 776 pacientai, kuriems buvo tromboembolinių komplikacijų rizika, vaistinio preparato vartojo GVT profilaktikai po ortopedinių ar pilvo operacijų, 1 169 terapiniai pacientai, kurie sirgo ūmine terapine liga ir kurių galėjimas judėti

buvo labai apribotas, vaistinio preparato vartojo GVT profilaktikai, 559 pacientai vaistinio preparato vartojo GVT gydyti (plaučių embolijos (PE) buvo arba nebuvo), 1 578 pacientai vaistinio preparato vartojo nestabiliajai krūtinės anginai ir ne Q bangos miokardo infarktui gydyti, 10 176 pacientai vaistinio preparato vartojo ūminiam STEMI gydyti.

Enoksaparino natrio druskos dozavimo schema šių klinikinių tyrimų metu skyrėsi ir priklausė nuo indikacijos. Pacientams po operacijos bei terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, kurių gebėjimas judėti buvo labai apribotas, GVT profilaktikai kartą per parą po oda buvo leidžiama 4 000 TV (40 mg) dozė. Nuo GVT (kartu su PE arba be jos) gydytiems pacientams kas 12 valandų po oda buvo leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) arba kartą per parą po oda buvo leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė. Klinikinių nestabiliosios krūtinės anginos ir ne Q bangos miokardo infarkto gydymo tyrimų metu kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė, o klinikinių ūminio STEMI gydymo tyrimų metu iš pradžių į veną leista smūginė 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, po to kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė.

Klinikinių tyrimų metu nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo kraujavimas, trombocitopenija ir trombocitozė (žr. 4.4 skyrių ir toliau esantį poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“).

Pacientų, sergančių aktyviu vėžiu, GVT ir PE gydymo enoksaparinu saugumo duomenys yra panašūs į GVT ir PE gydymo saugumo profilį.

Buvo pranešta apie su gydymu enoksaparinu susijusią ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP) (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateikiami duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas klinikinių tyrimų metu bei praneštas poregistracinio stebėjimo metu („*“ rodo reakcijas, apie kurias duomenų gauta poregistracinio stebėjimo metu).
Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinimas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai
- Dažni: kraujavimas, hemoraginė anemija*, trombocitopenija, trombocitozė.
- Reti: eozinofilija*.
- Reti: imuninės alerginės trombocitopenijos su tromboze atvejai; kai kuriems pacientams trombozė komplikavosi organų infarktu ar galūnių išemija (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės sistemos sutrikimai
- Dažni: alerginė reakcija.
- Reti: anafilaksinė ar anafilaktoidinė reakcija, įskaitant šoką*.

Nervų sistemos sutrikimai
- Dažni: galvos skausmas*.

Kraujagyslių sutrikimai
- Reti: spinalinė hematoma* (arba hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną). Tokios reakcijos sukėlė įvairaus sunkumo neurologinius pažeidimus, įskaitant ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

- Labai dažni: kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas (daugiausia transaminazių, viršutinė normos riba viršijama > 3 kartus).
- Nedažni: hepatoceliulinis kepenų pažeidimas*.
- Reti: cholestazinis kepenų pažeidimas*.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai
- Dažni: dilgėlinė, niežėjimas, eritema.
- Nedažni: pūslinis dermatitas.
- Reti: alopecija*.
- Reti: odos vaskulitas*, odos nekrozė*, paprastai pasireiškianti injekcijos vietoje (prieš tai paprastai atsiranda purpura ar infiltruotų ir skausmingų eriteminių dėmių).
  Mazgeliai injekcijos vietoje* (uždegimo apimti mazgeliai, o ne enoksaparinu užpildyti cistiniai dariniai). Toks poveikis išnyksta po kelių dienų, gydymo nutraukti nereikia.
- Dažnis nežinomas: Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ŪGEP)

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai
- Reti: osteoporozė* po ilgalaikio gydymo (ilgesnio kaip 3 mėnesiai).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai
- Dažni: hematoma injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, kitokia injekcijos vietos reakcija (pvz., edema, kraujavimas, padidėjęs jautrumas, uždegimas, sukietėjimas, skausmas ar reakcija).
- Nedažni: lokalus dirginimas, odos nekrozė injekcijos vietoje.

Tyrimai
- Reti: hiperkalemija* (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

<u>Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas</u>

Kraujavimas
Tokios reakcijos apėmė ir sunkų kraujavimą, atsiradusį ne daugiau kaip 4,2 % pacientų (chirurginių pacientų). Kai kuriais atvejais pacientai mirė. Toliau išvardytos hemoraginės komplikacijos chirurginiams pacientams buvo laikomos sunkiomis: (1) kraujavimas, sukėlęs kliniškai reikšmingą sutrikimą, (2) kraujavimas, kai hemoglobino koncentracija sumažėjo ≥ 2 g/dl arba reikėjo perpilti 2 ar daugiau vienetų kraujo produktų. Retroperitoninis ir intrakranijinis kraujavimas visada buvo laikomas sunkiu.
Kaip ir vartojant kitokių antikoaguliantų, kraujavimas gali pasireikšti tais atvejais, kai yra susijusių rizikos veiksnių, pvz., yra kraujavimą sukelti galintis organų pažeidimas, atliekama invazinė procedūra arba vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	*Labai dažni* **Kraujavimas** [α] *Reti* **Retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni* **Kraujavimas** [α]	*Labai dažni* **Kraujavimas** [α] *Nedažni:* **Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni* [b]*:* ***Hemoragija***	*Dažni* **Kraujavimas** [α] *Reti* **Retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni:* **Kraujavimas** [α] *Nedažni:* **Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas**

[α]: pvz., hematoma, ekchimozė ne injekcijos vietoje, žaizdos hematoma, hematurija, epistaksė ir kraujavimas iš virškinimo trakto.
[b]: dažnis, pagrįstas retrospektyviniu registro tyrimu, kuriame dalyvavo 3526 pacientai (žr. 5.1 skyrių)

Trombocitopenija ir trombocitozė (žr. 4.4 skyrių Trombocitų skaičiaus stebėjimas)

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	*Labai dažni* **Trombocitozė**[β] *Dažni* **Trombocitopenija**	*Nedažni:* **Trombocitopenija**	*Labai dažni* **Trombocitozė**[β] *Dažni* **Trombocitopenija**	*Nežinoma:* ***Trombocitopenija***	*Nedažni:* **Trombocitopenija**	*Dažni* **Trombocitozė**[β]**, trombocitopenija** *Labai reti* **Imuninė alerginė trombocitopenija**

[β]: Trombocitų kiekio padidėjimas >400 g/l

Vaikų populiacija

Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti (žr. 4.2 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Požymiai ir simptomai

Atsitiktinis enoksaparino natrio druskos perdozavimas į veną, ekstrakorporaliai ar po oda gali sukelti hemoraginių komplikacijų. Išgerto (net labai didelėmis dozėmis) enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina.

Gydymas

Antikoaguliacinį poveikį didele dalimi galima neutralizuoti lėtai į veną leidžiant protamino. Protamino dozė priklauso nuo suleistos enoksaparino natrio druskos dozės. 1 mg protamino neutralizuoja 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos, suleistos per paskutines 8 valandas, antikoaguliacinį poveikį. Jeigu po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjo daugiau kaip 8 valandos arba nuspręsta, kad reikia antros protamino dozės, galima suleisti 0,5 mg protamino kiekvienam 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos. Po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjus 12 valandų, protamino vartoti gali nereikėti. Vis dėlto net didelės protamino dozės neutralizuoja ne visą enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumą (daugiausiai – apie 60 %) (žr. protamino druskų vartojimo informaciją).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai vaistai, heparino preparatai, ATC kodas – B01A B05

Inhixa yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

Farmakodinaminis poveikis

Enoksaparinas yra mažos molekulinės masės heparinas (MMMH), kurio vidutinė molekulinė masė yra apie 4 500 daltonų ir kuriam būdingas atskiras įprastinio heparino antitrombozinis ir antikoaguliacinis poveikis. Veiklioji medžiaga yra natrio druska.

In vitro išgrynintose sistemose enoksaparino natrio druska sukelia stiprų anti-Xa krešėjimo faktoriaus poveikį (maždaug 100 TV/mg) ir silpną anti-IIa faktoriaus ar antitrombininį poveikį (maždaug 28 TV/mg), poveikio santykis yra 3,6. Tokį antikoaguliacinį poveikį lemia antitrombinas III (ATIII), žmogaus organizme sukeliantis antitrombozinį poveikį.

Tyrimų su sveikais savanoriais, pacientais ir ikiklinikiniais modeliais metu greta anti-Xa ir anti-IIa aktyvumo nustatytos ir kitos antitrombozinės ir uždegimą slopinančios enoksaparino savybės. Tokios savybės yra nuo ATIII priklausomas kitų koaguliacijos veiksnių, pvz., VIIa faktoriaus, slopinimas, endogeninio audinių faktoriaus grandinės inhibitoriaus (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) išsiskyrimo skatinimas bei von Willebrando faktoriaus (vWF) išsiskyrimo iš kraujagyslių endotelio į kraujotaką slopinimas. Žinoma, kad šie faktoriai lemia bendrą antitrombozinį enoksaparino poveikį. Vartojama profilaktikai enoksaparino natrio druska nesukelia reikšmingo poveikio DATL. Jeigu enoksaparino natrio druskos vartojama gydymui, stipriausio poveikio metu DATL gali pailgėti 1,5–2,2 karto, palyginti su kontroliniu rodmeniu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Su operacija susijusios venų tromboembolijos profilaktika

Pailginta VTE profilaktika po ortopedinės operacijos

Dvigubai koduoto pacientų, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija, pailgintos profilaktikos tyrimo metu 179 pacientai, kuriems nebuvo venų tromboembolijos ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n = 90), arba placebo (n = 89). GVT dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebu, PE atvejų nebuvo. Sunkaus kraujavimo reiškinių nebuvo. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)	**Placebas kartą per parą po oda n (%)**
Visi pacientai, kuriems taikyta pailginta profilaktika	90 (100)	89 (100)
Visi VTE atvejai (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Visi GVT atvejai (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	5 (5,6)[#]	7 (8,8)
*p rodmuo, palyginti su placebu = 0,008 #p rodmuo, palyginti su placebu = 0,537		

Antrojo dvigubai koduoto tyrimo metu 262 pacientai, kuriems nebuvo VTE, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n = 131), arba placebo (n = 131). Panašiai kaip ir pirmojo tyrimo metu, sutrikimų dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebu, vertinant ir visus VTE atvejus (21 [16 %] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 45 [34,4 %] placebo grupėje; p = 0,001), ir proksimalinės GVT atvejus (8 [6,1 %] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 28 [21,4 %] placebo grupėje; p = < 0,001). Sunkaus kraujavimo reiškinių skirtumų enoksaparino natrio druskos ir placebo grupėse nebuvo.

Pailginta GVT profilaktika po onkologinės operacijos
Dvigubai koduoto, daugiacentrio tyrimo metu buvo lyginami keturių savaičių ir vienos savaitės profilaktikos enoksaparino natrio druska saugumas ir veiksmingumas vertinant 332 pacientus, kuriems buvo atlikta planinė onkologinė pilvo ar dubens srities operacija. Pacientai 6–10 dienų laikotarpiu kasdien vartojo enoksaparino natrio druskos (4 000 TV (40 mg) po oda), ir po to buvo atsitiktinai priskirti kitą 21 dieną vartoti enoksaparino natrio druskos arba placebo. Laikotarpiu tarp 25 ir 31 dienos arba greičiau, jeigu atsirado venų tromboembolijos simptomų, buvo atlikta abipusė venografija. Pacientai buvo stebimi tris mėnesius. Keturių savaičių profilaktika enoksaparino natrio druska, palyginti su vienos savaitės profilaktika enoksaparino natrio druska, po onkologinės pilvo ar dubens srities operacijos reikšmingai sumažino venografija nustatytos trombozės dažnį. Venų tromboembolijos dažnis dvigubai koduotos fazės pabaigoje buvo 12,0 % (n = 20) placebo grupėje ir 4,8 % (n = 8) enoksaparino natrio druskos grupėje; p = 0,02. Skirtumas išliko ir po trijų mėnesių [13,8 %, palyginti su 5,5 % (n = 23, palyginti su 9), p = 0,01]. Kraujavimo ar kitų komplikacijų dažnio skirtumų dvigubai koduotu ar stebėjimo laikotarpiu nebuvo.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, jeigu tikėtinas gebėjimo judėti apribojimas

Dvigubai koduoto, daugiacentrio, paralelinių grupių tyrimo metu buvo lyginamas kartą per parą po oda leidžiamos 2 000 TV (20 mg) arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozės ir placebo poveikis GVT profilaktikai terapiniams pacientams, kurie sirgo ūmine liga ir kurių gebėjimas judėti buvo reikšmingai apribotas (apibūdinama kaip < 10 metrų nueinama distancija per ≤ 3 dienas). Į šį tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie sirgo širdies nepakankamumu (III arba IV NYHA klasės), ūminiu kvėpavimo nepakankamumu ar komplikuotu lėtiniu kvėpavimo nepakankamumu ir ūmine infekcine ar reumatine liga ir kuriems buvo bent vienas VTE rizikos veiksnys (amžius ≥ 75 metų, vėžys, buvusi VTE, nutukimas, venų varikozės, gydymas hormonais ir lėtinis širdies ar kvėpavimo nepakankamumas).
Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 1 102 pacientai, iš jų gydyti 1 073. Gydymas buvo tęsiamas 6–14 dienų (trukmės mediana 7 dienos). Kartą per parą po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, palyginti su placebu, reikšmingai sumažino VTE dažnį. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 2 000 TV (20 mg) kartą per parą po oda n (%)	**Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)**	**Placebas n (%)**
Visi terapiniai pacientai, gydyti ūminės ligos laikotarpiu	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Visi VTE atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Visi GVT atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venų tromboembolijos reiškiniai, įskaitant GVT, PE ir mirtį, jeigu laikyta, kad jos priežastis buvo tromboembolija * p rodmuo, palyginti su placebu = 0,0002			

Maždaug 3-ąjį mėnesį po įtraukimo VTE dažnis išliko reikšmingai mažesnis gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze grupėje, palyginti su placebo grupe.
Bendrasis ir sunkių kraujavimo reiškinių dažnis buvo atitinkamai 8,6 % ir 1,1 % placebo grupėje, 11,7 % ir 0,3 % gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje bei 12,6 % ir 1,7 % gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje.

GVT su PE ar be jos gydymas

Daugiacentrio paralelinių grupių tyrimo metu 900 pacientų, kuriems buvo ūminė kojų GVT su PE arba be jos, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir buvo pradėtas gydymas ligoninėje (i) kartą per parą po oda leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze, (ii) kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze arba (iii) smūgine į veną suleista 5 000 TV heparino doze, po to taikant nuolatinę heparino infuziją (siekiant, kad DATL būtų 55–85 sekundės). Iš viso tyrimo metu į atsitiktines imtis buvo suskirstyti 900 pacientų ir visi jie buvo gydyti. Be to, visi pacientai vartojo varfarino natrio druskos (dozė koreguota pagal protrombino laiką, siekiant, kad TNS būtų 2,0–3,0), toks gydymas buvo pradėtas 72 valandų laikotarpiu iki gydymo enoksaparino natrio druska arba įprastinio gydymo heparinu pradžios ir tęstas 90 dienų. Gydymas enoksaparino natrio druska arba įprastinis gydymas heparinu tęstas ne trumpiau kaip 5 dienas bei tol, kol buvo pasiektas tikslinis varfarino natrio druskos poveikis, vertinant TNS. Abi gydymo enoksaparino natrio druska schemos buvo ekvivalentiškos įprastiniam gydymui heparinu, vertinant pasikartojančios venų tromboembolijos (GVT ir (arba) PE) riziką. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 150 TV/kg (1,5 mg/kg) kartą per parą po oda n (%)	**Enoksaparino natrio druska 100 TV/kg (1 mg/kg) du kartus per parą po oda n (%)**	**Heparinas pagal DATL koreguojamas intraveninis gydymas n (%)**
Visi gydyti pacientai, kuriems buvo GVT (su PE arba be jos)	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Visi VTE atvejai (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Visi GVT atvejai (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venų tromboembolijos reiškiniai (GVT ir (arba) PE) * Skirtumo tarp gydymo grupių 95 % pasikliautinieji intervalai, vertinant visus VTE atvejus, buvo: - enoksaparino natrio druska kartą per parą, palyginti su heparinu (nuo -3,0 iki 3,5), - enoksaparino natrio druska kas 12 valandų, palyginti su heparinu (nuo -4,2 iki 1,7).			

Sunkaus kraujavimo reiškinių atsirado 1,7 % pacientų kartą per parą vartojamos 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje, 1,3 % − du kartus per parą vartojamos 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje ir 2,1 % − heparino grupėje.

Gilių venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinis gydymas ir jų pasikartojimo prevencija aktyviu vėžiu sergantiems pacientams

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo nedidelis pacientų skaičius, pastebėtas pasikartojančios VTE dažnis pacientams, kurie buvo gydomi enoksaparinu, vartojamu vieną ar du kartus per parą nuo 3 iki 6 mėnesių, yra panašus kaip ir vartojant varfariną.

Veiksmingumas realiomis sąlygomis buvo vertinamas 4451 pacientui, sergančiam simptomine VTE ir aktyviu vėžiu, grupėje iš tarptautinio pacientų, sergančių VTE ir kitomis trombozinėmis ligomis, registro RIETE. 3526 pacientams iki 6 mėnesių buvo leidžiama po oda enoksaparino, o 925 pacientams – tinzaparino arba dalteparino. Iš 3526 pacientų, gydomų enoksaparinu, 891 pacientui pradiniam gydymui skirta 1,5 mg/kg vieną kartą per parą ir gydymas pratęstas iki 6 mėnesių (vien tik vieną kartą per parą), 1854 pacientai buvo gydomi pradine 1,0 mg/kg doze du kartus per parą režimu ir pratęstu gydymu iki 6 mėnesių (vien tik du kartus per parą), o 687 pacientai buvo gydomi pradine 1,0 mg/kg doze du kartus per parą, po to 1,5 mg/kg vieną kartą per parą (du kartus per parą – vieną kartą per parą) pratęsus gydymą iki 6 mėnesių. Vidutinė gydymo trukmė iki režimo pakeitimo ir jos mediana buvo atitinkamai 17 dienų ir 8 dienos. Reikšmingo VTE pasikartojimo dažnio skirtumo tarp abiejų gydymo grupių nebuvo (žr. lentelę), o enoksaparinas atitiko iš anksto nustatytą ne prastesnės gydymo kokybės kriterijų 1,5 (HR, pakoreguotas pagal atitinkamas kovariacines charakteristikas, 0,817, 95 % PI: 0,499-1,336). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp abiejų gydymo grupių dėl santykinės didelio (mirtino ar nemirtino) kraujavimo ir mirties dėl visų priežasčių rizikos nenustatyta (žr. lentelę).

Lentelė. RIETECAT tyrimo veiksmingumo ir saugumo rezultatai

Rezultatas	**Enoksaparinas n =3526**	**Kitas MMMH n =925**	**Koreguotas rizikos santykis enoksaparinas / kitas MMMH [95 % pasikliautinasis**

			intervalas]
VTE pasikartojimas	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Didelis kraujavimas	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Nedidelis kraujavimas	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Visos mirtys	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

MMMH - mažos molekulinės masės heparinas

Toliau pateikiama kiekvieno RIETECAT tyrime naudoto gydymo režimo rezultatų apžvalga tarp 6 mėn. gydymą baigusių pacientų:

6 lentelė. Pacientų, baigusių 6 mėnesių gydymą, 6 mėnesių gydymo rezultatai pagal skirtingus gydymo režimus

Rezultatas N (%) (95 % PI)	**Enoksaparinas visi režimai**	**Enoksaparinas visi režimai**					**ES registruoti MMMH**
		Enoksaparinas kartą per parą	**Enoksaparinas dukart per parą**	**Enoksaparinas nuo dviejų iki vieno karto per parą**	**Enoksaparinas nuo vieno iki dviejų kartų per parą**	**Enoksaparinas Daugiau nei vienas keitimas**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE pasikartojimas	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 %)
Didelis kraujavimas (mirtinas ir nemirtinas)	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 %)
Kliniškai reikšmingi nedideli kraujavimai	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 %)
Mirtis dėl visų priežasčių	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 %)
Mirtina PE arba su kraujavimu susijusi mirtis	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 %)
*Visi duomenys su 95 % PI							

Nestabiliosios krūtinės anginos ir miokardo infarkto be ST pakilimo gydymas

Didelio daugiacentrio tyrimo metu 3 171 pacientas, į jį įtrauktas krūtinės anginos arba miokardo infarkto be Q bangos ūminės fazės metu, buvo priskirtas atsitiktinėms imtims ir kartu su acetilsalicilo rūgštimi (kartą per parą vartojama 100–325 mg doze) kas 12 valandų po oda vartojo 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio enoksaparino natrio druskos dozę arba į veną vartojo nefrakcionuotą hepariną (dozė koreguota pagal DATL). Pacientai turėjo būti gydomi ligoninėje ne trumpiau kaip 2 dienas ir ne ilgiau kaip 8 dienas (iki klinikinės stabilizacijos, revaskuliarizacijos procedūros arba išleidimo iš ligoninės). Pacientai turėjo būti stebimi iki 30 dienų. Enoksaparino natrio druska, palyginti su heparinu, reikšmingai sumažino kombinuotąją krūtinės anginos, miokardo infarkto ir mirties riziką, kuri 14-ąją dieną sumažėjo nuo 19,8 % iki 16,6 % (santykinės rizikos sumažėjimas 16,2 %). Toks kombinuotojo dažnio sumažėjimas išliko po 30 dienų (nuo 23,3 iki 19,8 %, santykinės rizikos sumažėjimas 15 %).
Reikšmingų sunkaus kraujavimo skirtumų nebuvo, tačiau kraujavimas injekcijos po oda vietoje buvo dažnesnis.

Ūminio miokardo infarkto su ST segmento pakilimu gydymas

Didelio daugiacentrio klinikinio tyrimo metu 20 479 ūminio STEMI ištikti pacientai, kuriuos buvo galima gydyti fibrinolitikais, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes ir buvo gydomi arba į veną suleidžiant vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę, iš karto po to po oda suleidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir po to kas 12 valandų po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, arba 48 valandas į veną vartojant nefrakcionuoto heparino (dozė buvo koreguojama pagal DATL). Be to, visi pacientai ne trumpiau kaip 30 dienų buvo gydomi acetilsalicilo rūgštimi. Enoksaparino natrio druskos dozavimas keistas pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir senyviems (75 metų ir vyresniems) pacientams. Enoksaparino natrio druskos injekcijos po oda buvo tęsiamos ne ilgiau kaip aštuonias dienas arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvykdavo anksčiau).
4 716 pacientų buvo atlikta perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI) (kartu su koduotu tiriamuoju vaistiniu preparatu papildomai skiriant antitrombozinį vaistinį preparatą). Vadinasi, enoksaparino natrio druskos vartojusiems pacientams PVAI buvo atliekama vartojant enoksaparino natrio druskos (nekeičiant gydymo) schema, patvirtinta ankstesnių tyrimų metu t. y. jeigu paskutinė dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus mažiau kaip 8 valandoms, papildomos dozės neleista, o jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną leista smūginė 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė.
Vartojant enoksaparino natrio druską, palyginti su nefrakcionuotu heparinu, reikšmingai sumažėjo pagrindinės kombinuotosios vertinamosios baigties (mirties nuo bet kokios priežasties arba pakartotinio miokardo infarkto) dažnis per pirmąsias 30 dienų po atsitiktinių imčių sudarymo (9,9 % enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 12,0 % nefrakcionuoto heparino grupėje), santykinė rizika sumažėjo 17 % ($p < 0,001$).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis, vertinant pagal veiksmingumo baigčių dažnį, pasireiškė po 48 valandų, kai 35 % sumažėjo pakartotinio miokardo infarkto santykinė rizika, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu ($p < 0,001$).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai buvo stabilus visose pagrindiniuose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytus pagal amžių, lytį, miokardo infarkto lokalizaciją, esantį ar nesantį cukrinį diabetą, buvusį ar nebuvusį ankstesnį miokardo infarktą, vartoto fibrinolitiko tipą ir laiką iki gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu.
Enoksaparino natrio druskos poveikis, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu, buvo statistiškai reikšmingai geresnis pacientams, kuriems perkutaninė vainikinių arterijų intervencija buvo atlikta per 30 dienų nuo atsitiktinių imčių sudarymo (santykinė rizika sumažėjo 23 %), ir pacientams, kuriems buvo skirtas tik gydymas vaistiniais preparatais (santykinė rizika sumažėjo 15 %, $p = 0,27$, vertinant sąveiką).
30-ąją dieną kombinuotosios vertinamosios baigties, t. y. mirties, pakartotinio miokardo infarkto ar intrakranijinio kraujavimo (bendrojo palankaus klinikinio poveikio vertinimas) dažnis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis ($p < 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (10,1 %), palyginti su heparino grupe (12,2 %), santykinė rizika sumažėjo 17 % gydymo enoksaparino natrio druska naudai.

Sunkaus kraujavimo dažnis 30-ąją dieną buvo reikšmingai didesnis ($p < 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (2,1 %), palyginti su heparino grupe (1,4 %). Kraujavimas iš virškinimo trakto dažniau pasireiškė enoksaparino natrio druskos grupėje (0,5 %), palyginti su heparino grupe (0,1 %), o intrakranijinio kraujavimo dažnis abiejose grupėse buvo panašus (0,8 % enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 0,7 % heparino grupėje).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai pasireiškė per pirmąsias 30 dienų ir išliko 12 mėnesių stebėjimo laikotarpiu.

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, ciroze sergantiems pacientams (B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) enoksaparino natrio druskos 4 000 TV (40 mg) dozę vartoti vartų venos trombozės profilaktikai yra saugu ir veiksminga. Būtina pastebėti, kad mokslinėje literatūroje pateikiami tyrimai gali turėti trūkumų. Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi jiems didėja kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių), be to, formalių dozės nustatymo tyrimų su ciroze sergančiais pacientais (A, B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) neatlikta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendrosios savybės

Rekomenduojamomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai po vienkartinio ir kartotinio pavartojimo į poodį ir po vienkartinio pavartojimo į veną vertinti pagal anti-Xa (daugiausia) ir anti-IIa aktyvumo plazmoje kitimą. Enoksaparino natrio druskos anti-Xa ir anti-IIa farmakokinetinio poveikio rodmenys kiekybiškai vertinti patvirtintais amidolitiniais metodais.

Absorbcija

Absoliutus po oda suleistos enoksaparino natrio druskos biologinis prieinamumas, skaičiuojant pagal anti-Xa aktyvumą, yra artimas 100 %.

Gali būti vartojamos skirtingos dozės bei formos ir taikomos skirtingos dozavimo schemos. Maksimalus anti-Xa aktyvumas plazmoje atsiranda praėjus 3–5 valandoms po injekcijos po oda ir būna maždaug 0,2, 0,4, 1 ir 1,3 anti-Xa TV/ml, po oda suleidus atitinkamai vieną 2 000 TV, 4 000 TV, 100 TV/kg kūno svorio ir 150 TV/kg kūno svorio (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg kūno svorio ir 1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Į veną suleidus smūginę 3 000 TV (30 mg) dozę ir po to iš karto pradedant po oda kas 12 valandų leisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozes, pradinis maksimalus anti-Xa aktyvumas būna 1,16 TV/ml ($n = 16$) ir vidutinė ekspozicija atitinka 88 % pusiausvyrinio lygio. Pusiausvyrinė koncentracija pasiekiama antrąją gydymo dieną.

Sveikiems savanoriams kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) ir 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozes, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo 2-ąją dieną ir vidutinis ekspozicijos santykis buvo maždaug 15 % didesnis nei būna po vienos dozės pavartojimo. Kartotinai du kartus per parą po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo laikotarpiu nuo 3 iki 4 dienos, vidutinė ekspozicija buvo maždaug 65 % didesnė nei būna po vienos dozės pavartojimo, vidutinis didžiausias ir mažiausias anti-Xa aktyvumas buvo atitinkamai maždaug 1,2 ir 0,52 TV/ml.

Injekcijos tūris ir didesnė kaip 100–200 mg/ml vaistinio preparato koncentracija įtakos farmakokinetikos parametrams sveikų savanorių organizme nedarė.
Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetika vartojant rekomenduojamas dozes yra tiesinė.
Farmakokinetiniai parametrai to paties paciento organizme ir skirtingų pacientų organizmuose svyruoja nedaug. Po oda leidžiant kartonines dozes, kaupimosi nebūna.

Suleidus enoksaparino natrio druskos po oda, anti-IIa aktyvumas plazmoje būna maždaug dešimt kartų mažesnis nei anti-Xa aktyvumas. Vidutinis didžiausias anti-IIa aktyvumas pasiekiamas po injekcijos po oda praėjus maždaug 3–4 valandoms ir būna 0,13 TV/ml ir 0,19 TV/ml, atitinkamai kartotinai du kartus per parą vartojant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir kartą per parą vartojant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Pasiskirstymas

Enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumo tariamasis pasiskirstymo tūris yra panašus į kraujo tūrį (maždaug 4,3 litro).

Biotransformacija

Daugiausia enoksaparino natrio druskos metabolizuojama kepenyse vykstant desulfacijai ir (arba) depolimerizacijai ir susidarant mažesnės molekulinės masės junginiams, kurių biologinis aktyvumas yra gerokai mažesnis.

Eliminacija

Enoksaparino natrio druskos klirensas yra mažas: į veną per 6 valandas suleidus 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę, vidutinis anti-Xa plazmos klirensas būna 0,74 l/val. Eliminacija yra vienfazė, pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 5 valandos po oda suleidus vienkartinę dozę ir 7 valandos vartojant kartotines dozes.
Maždaug 10 % veiklių fragmentų pašalinama per inkstus. Iš viso veiklių ir neveiklių fragmentų forma per inkstus pašalinama 40 % pavartotos dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės
Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, enoksaparino natrio druskos kinetikos pobūdis senyvų pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali, organizme nesiskiria nuo pobūdžio jaunesnių pacientų organizme. Vis dėlto senstant inkstų funkcija silpnėja, todėl senyvų pacientų organizme enoksaparino natrio druskos eliminacija gali būti lėtesnė (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija
Tyrimo, kuriame dalyvavę progresavusia ciroze sergantys pacientai buvo gydomi kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, metu maksimalaus anti-Xa aktyvumo sumažėjimas buvo susijęs su kepenų funkcijos sutrikimo pasunkėjimu (vertinant pagal *Child-Pugh* skalę). Toks pablogėjimas daugiausia buvo susijęs su ATIII kiekio sumažėjimu, sukeltu ATIII sintezės sumažėjimu pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme.

Sutrikusi inkstų funkcija
Nustatyta tiesinė priklausomybė tarp anti-Xa plazmos klirenso ir kreatinino klirenso esant pusiausvyrinei koncentracijai, tai rodo enoksaparino natrio druskos klirenso mažėjimą silpnėjant inkstų funkcijai. Jeigu yra lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, anti-Xa ekspozicija, apskaičiuota pagal plotą po koncentracijos kreive (AUC), esant pusiauvyrinei koncentracijai, nežymiai padidėja. Jeigu yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, AUC (esant pusiauvyrinei koncentracijai) padidėja reikšmingai (vidutiniškai 65 %) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Hemodializė
Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai yra panašūs į nustatytus kontrolinėje populiacijoje, tačiau po vienkartinės 25 TV, 50 TV ar 100 TV/kg kūno svorio (0,25 mg, 0,50 mg ar 1 mg/kg kūno svorio) dozės suleidimo į veną AUC buvo du kartus didesnis, palyginti su kontroliniais rodmenimis.

Kūno svoris
Nutukusiems sveikiems savanoriams (KMI – 30–48 kg/m^2) kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę, nustatytas nežymiai didesnis vidutinis anti-Xa aktyvumo AUC (esant pusiausvyrinei koncentracijai), palyginti su nenutukusiais kontrolinės grupės asmenims, tačiau didžiausias anti-Xa aktyvumas plazmoje nepadidėjo. Vaistinį preparatą leidžiant po oda nutukusiems pacientams, pagal kūno svorį koreguotas klirensas būna mažesnis.

Po oda leidžiant pagal kūno svorį nekoreguotą enoksaparino natrio druskos dozę, po vienkartinės 4 000 TV (40 mg) dozės pavartojimo po oda anti-Xa ekspozicija buvo 52 % didesnė mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir 27 % didesnė mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg), palyginti su normalaus kūno svorio kontrolinių tiriamųjų rodmenimis (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetinė sąveika

Farmakokinetinės sąveikos tarp kartu vartojamų enoksaparino natrio druskos ir trombolitikų nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

13 savaičių trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei šunimis (po oda buvo leidžiama 15 mg/kg kūno svorio paros dozė) ir 26 savaites trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei beždžionėmis (po oda bei į veną buvo leidžiama 10 mg/kg kūno svorio paros dozė) metu enoksaparino natrio druskos nepageidaujamų reakcijų, išskyrus koaguliacijos slopinimą, nepasireiškė.

Enoksaparino natrio druska nesukėlė mutageninio poveikio tyrimų *in vitro* (įskaitant Ames tyrimą ir pelių limfominių ląstelių mutacijos perdavimo tyrimą) metu bei klastogeninio poveikio žmonių limfocitų chromosomų aberacijos tyrimo *in vitro* ir žiurkių kaulų čiulpų chromosomų aberacijos tyrimo *in vivo* metu.

Tyrimų su vaikingomis žiurkių ir triušių patelėmis metu po oda leidžiama iki 30 mg/kg kūno svorio enoksaparino natrio druskos paros dozė teratogeninio poveikio ar toksinio poveikio vaisiui nesukėlė. Po oda vartota enoksaparino natrio druska (paros dozės iki 20 mg/kg kūno svorio) poveikio žiurkių patinų bei patelių vaisingumui bei dauginimosi funkcijai nesukėlė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Injekcija po oda

Inhixa negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

Smūginė injekcija (boliusas) į veną tik ūminio MISSTP atvejais

Enoksaparino natrio druską galima saugiai vartoti kartu su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu (žr. 4.2 skyrių).

6.3 Tinkamumo laikas

Užpildytas švirkštas

3 metai

Vaistinis preparatas, praskiestas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba gliukozės 5 % injekciniame vandenyje tirpalu.

8 valandos

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,4 ml tirpalo:
- skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir geltonos spalvos polipropileno stūmoklio koteliu. Švirkštai gali papildomai turėti įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo, arba rankines adatos apsaugas; arba
- skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir balta polikarbonato stūmoklio koteliu. Švirkštai gali papildomai turėti *UltraSafe Passive* įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo.

Pakuotėje yra:
- 2, 5, 6, 10, 20, 30 arba 50 užpildytų švirkštų
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 arba 90 užpildytų švirkštų su adatos apsaugos
- 2, 6, 10, 20 arba 50 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
- 2 arba 6 užpildytų švirkštų su *UltraSafe Passive* adatos apsaugos

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

VARTOJIMO INSTRUKCIJOS: UŽPILDYTI ŠVIRKŠTAI

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą be adatos apsaugos įtaiso

Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

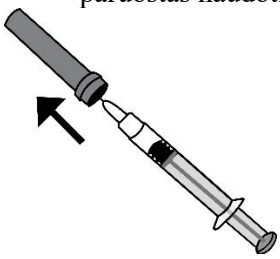
Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kur ketinate leisti vaistinio preparato. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*
1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.

2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.
3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.
5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

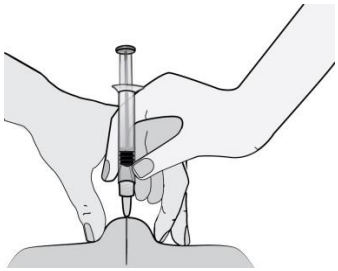


Prieš atlikdami injekciją **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

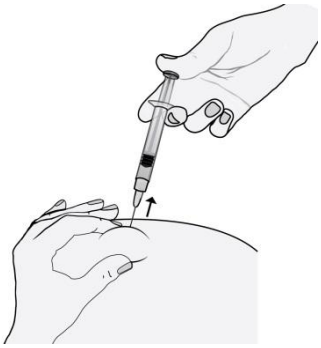
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



8) Nykščiu paspauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą.



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Panaudotą švirkštą mova išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą su adatos apsaugos įtaisu

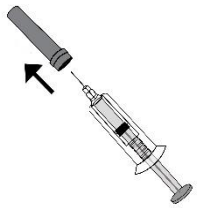
Jūsų užpildytas švirkštas turi prijungtą adatos apsaugos įtaisą, kuris skirtas apsaugoti nuo sužeidimo adata. Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kur ketinate leisti vaistinio preparato. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*
1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.
3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.
5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

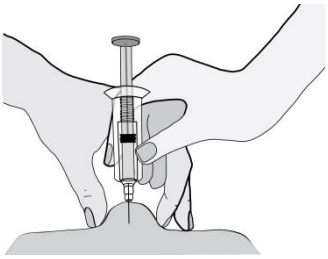


Prieš atlikdami injekciją **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

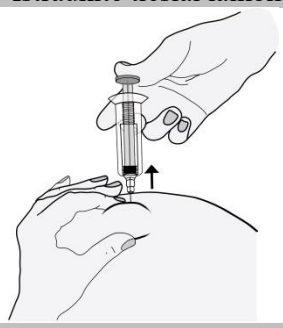
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



8) Nykščiu paspauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą. Neatleiskite stūmoklio!



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Stipriai paspauskite švirkšto stūmoklį. Adatos apsauga, kuri turi plastmasinio cilindro formą, automatiškai persistums ant adatos ir visiškai ją uždengs.



11) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą su *UltraSafe Passive* adatos apsaugos įtaisu

Jūsų užpildytas švirkštas turi prijungtą *UltraSafe Passive* adatos apsaugos įtaisą, kuris skirtas apsaugoti nuo sužeidimo adata.
Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.

- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kur ketinate leisti vaistinio preparato. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*

1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.

2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.

3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.

5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

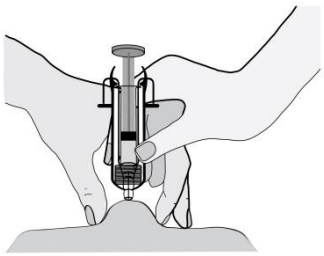


Prieš atlikdami injekciją **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

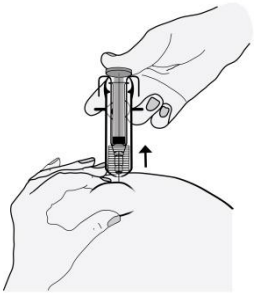
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



8) Nykščiu paspauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą. Neatleiskite stūmoklio!



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Paleiskite stūmoklį ir leiskite švirkštui judėti aukštyn tol, kol visa adata bus apsaugota ir užsifiksuos vietoje.



11) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą su rankiniu adatos apsaugos įtaisu

Jūsų užpildytas švirkštas turi prijungtą rankinį adatos apsaugos įtaisą, kuris skirtas apsaugoti nuo sužeidimo adata.
Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kur ketinate leisti vaistinio preparato. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*
1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.

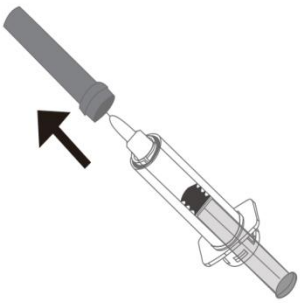
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.

3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.

5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

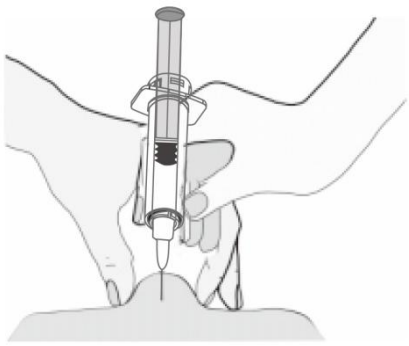


Prieš atlikdami injekciją **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

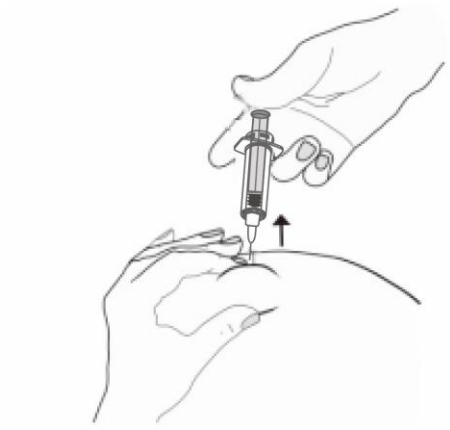
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



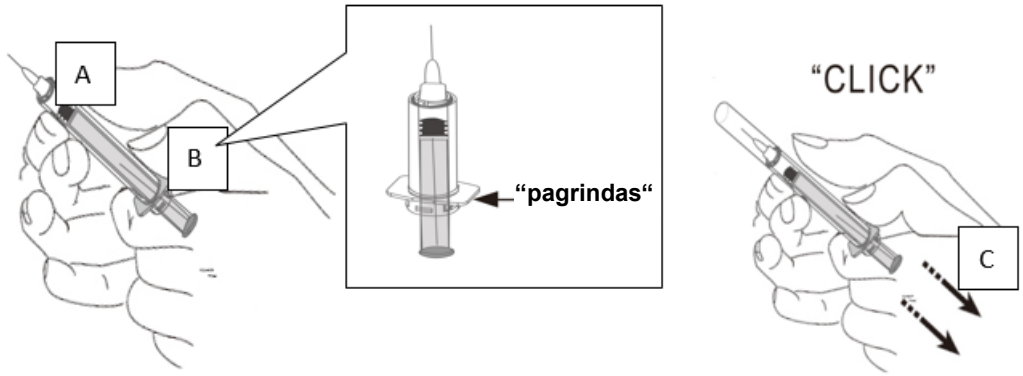
8) Nykščiu paspauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą. Neatleiskite stūmoklio!



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Tvirtai laikykite švirkšto mėgintuvėlį viena ranka (A). Kita ranka laikykite pagrindą, švirkšto „sparnus“ (B) ir traukite pagrindą, kol išgirsite spragtelėjimą (C). Dabar panaudota adata yra visiškai apsaugota.



11) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2016 m. rugsėjo 15 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2021 rugpjūčio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 6000 TV (60 mg)/0,6 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

10 000 TV/ml (100 mg/ml) injekcinis tirpalas

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 6 000 anti-Xa TV (atitinkamai 60 mg) enoksaparino natrio druskos (*enoxaparinum natricum*) 0,6 ml injekcinio vandens.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

Enoksaparino natrio druska yra biologinė medžiaga, gaminama atliekant iš kiaulių žarnų gleivinės gauto heparino benzilo esterio šarminę depolimerizaciją.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte (injekcija).

Skaidrus bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Inhixa skirtas vartoti suaugusiesiems toliau nurodytais atvejais.

- Venų tromboembolijos profilaktikai vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams, ypač jeigu atliekamos ortopedinės arba bendrosios chirurgijos, įskaitant onkologinę, operacijos.
- Venų tromboembolijos profilaktikai terapiniams pacientams, kurie serga ūmine liga (pvz., ūminiu širdies nepakankamumu, ūminiu kvėpavimo nepakankamumu, sunkia infekcine arba reumatine liga), jeigu gebėjimas judėti yra apribotas ir yra padidėjusi venų tromboembolijos rizika.
- Giliųjų venų trombozei (GVT) ir plaučių embolijai (PE) gydyti, išskyrus atvejus, kai tikėtina, kad PE gydyti prireiks trombolizinės terapijos arba chirurginio gydymo.
- Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinis gydymas ir jų pasikartojimo prevencija aktyviu vėžiu sergantiems pacientams.
- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu.
- Esant ūminiam koronariniam sindromui:
  - Nestabiliajai krūtinės anginai ir miokardo infarktui be ST segmento pakilimo (*non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) gydyti, derinyje su per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi.
  - Ūminiam miokardo infarktui su ST segmento pakilimu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) gydyti, įskaitant pacientus, kurie bus gydomi tik vaistiniais preparatais ar kuriems vėliau bus atliekama perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Venų tromboembolijos profilaktika vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams
Individualią tromboembolijos riziką galima nustatyti naudojant validuotą rizikos stratifikavimo modelį.

- Pacientams, kuriems yra vidutinė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 2 000 TV (20 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą. Įrodyta, kad gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze pradėjimas prieš operaciją (iki operacijos likus 2 valandoms) yra veiksmingas ir saugus, atliekant vidutinės rizikos operaciją.
  Vidutinės rizikos pacientams gydymą enoksaparino natrio druska reikia tęsti ne trumpiau kaip 7–10 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Profilaktiką reikia tęsti tol, kol paciento gebėjimas judėti nebebus reikšmingai sumažėjęs.
- Pacientams, kuriems yra didelė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą, gydymą rekomenduojama pradėti likus 12 valandų iki operacijos. Jeigu profilaktiką reikia pradėti anksčiau nei likus 12 valandų iki operacijos (pvz., didelės rizikos pacientams, laukiantiems atidėtos ortopedinės operacijos), paskutinė injekcija turi būti atlikta likus ne daugiau kaip 12 valandų iki operacijos, profilaktika turi būti pratęsta po operacijos praėjus 12 valandų.
  - Jeigu atliekama didelė ortopedinė operacija, rekomenduojama ilgesnė trombozės profilaktika iki 5 savaičių.
  - Jeigu atliekama pilvo ar dubens srities onkologinė operacija, pacientams, kuriems yra didelė venų tromboembolijos (VTE) rizika, rekomenduojama pailginta trombozės profilaktika iki 4 savaičių.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams pacientams
Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą.
Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas mažiausiai 6–14 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Ilgesnio kaip 14 dienų gydymo nauda nenustatyta.

GVT ir PE gydymas
Enoksaparino natrio druska gali būti leidžiama po oda kartą per parą (150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio)) arba du kartus per parą (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio)). Dozavimo schemą gydytojas turi pasirinkti remdamasis individualiu vertinimu, įskaitant tromboembolijos rizikos ir kraujavimo rizikos įvertinimą. 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozė, vartojama kartą per parą, skiriama pacientams, kuriems nėra komplikacijų ir kuriems VTE pasikartojimo rizika yra maža. Du kartus per parą vartojama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė yra skiriama visiems kitiems pacientams, pvz., nutukusiems, sergantiems simptomine PE, vėžiu, pasikartojančia VTE arba proksimaline (klubinės venos [*v. iliaca*]) tromboze.

Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas vidutiniškai 10 dienų. Kai reikia, turi būti pradedami vartoti geriamieji antikoaguliantai (žr. „Gydymo enoksaparino natrio druskos ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą“ 4.2 skyriaus pabaigoje).

Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinio gydymo ir jų pasikartojimo prevencijos pacientams, sergantiems aktyviu vėžiu atveju, gydytojai turi atidžiai įvertinti kiekvieno paciento individualią tromboembolijos ir kraujavimo riziką.
Rekomenduojama dozė yra 100 TV/kg (1 mg/kg), suleidžiama po oda du kartus per parą 5-10 dienų, po to iki 6 mėnesių po 150 TV/kg (1,5 mg/kg) vieną kartą per parą suleidžiama po oda. Nuolatinio gydymo antikoaguliantais naudą reikia iš naujo įvertinta po 6 gydymo mėnesių.

Trombų susidarymo profilaktika hemodializės metu
Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio).
Jeigu yra didelė kraujavimo rizika, dozę reikia mažinti iki 50 TV/kg (0,5 mg/kg), jeigu yra dviguba kraujagyslinė prieiga, arba iki 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio), jeigu yra viena kraujagyslinė prieiga.

Hemodializės metu enoksaparino natrio druską reikia leisti į arterinę apytakos atšaką dializės pradžioje. Tokios dozės poveikio paprastai pakanka 4 valandų procedūrai, tačiau jeigu randama fibrino

žiedų, pvz., kai dializė užtrunka ilgiau nei įprasta, galima suleisti papildomą 50–100 TV/kg kūno svorio (0,5–1 mg/kg kūno svorio) dozę.

Duomenų apie enoksaparino natrio druskos vartojimą gydymui arba profilaktikai hemodializės metu nėra.

Ūminis koronarinis sindromas: nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI bei ūminio STEMI gydymas

- Gydant nestabiliąją krūtinės anginą ir NSTEMI rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio), ji leidžiama po oda kas 12 valandų, kartu skiriant ir antitrombocitinį gydymą. Gydymą būtina tęsti ne mažiau kaip 2 dienas ir iki tol, kol stabilizuosis klinikinė būklė, įprastinė gydymo trukmė yra 2–8 dienos.
  Acetilsalicilo rūgštį rekomenduojama vartoti visiems pacientams, jeigu nėra kontraindikacijų; pradinė įsotinamoji dozė yra 150–300 mg (acetilsalicilo rūgštimi negydytiems pacientams), palaikomoji ilgai vartojama paros dozė yra 75–325 mg, neatsižvelgiant į gydymo strategiją.

- Gydant ūminį STEMI rekomenduojama į veną suleisti vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę ir po oda suleisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę. Po to kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 10 000 TV (100 mg)). Kartu būtina skirti tinkamą antitrombocitinį gydymą, pvz., per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi (po 75–325 mg kartą per parą), jeigu nėra kontraindikacijų. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 8 dienos arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvyks anksčiau). Jeigu kartu vartojama trombolitikų (fibrinui specifinių ar nespecifinių), enoksaparino natrio druską reikia suleisti laikotarpiu 15 minučių iki ir 30 minučių po gydymo fibrinolitikais pradžios.
  - Apie dozavimą ≥ 75 metų pacientams žr. poskyrį „Senyviems pacientams“.
  - Jeigu pacientams, kuriems atliekama PVAI, paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda buvo suleista likus mažiau kaip 8 valandoms iki baliono išpūtimo, papildomos dozės leisti nereikia. Jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną reikia suleisti smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija
Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti.

Senyviems pacientams
Visoms indikacijoms, išskyrus STEMI, dozės senyviems pacientams mažinti nereikia, nebent yra sutrikusi inkstų funkcija (žr. toliau esantį poskyrį „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyrių).
Gydant ūminį STEMI, senyviems ≥ 75 metų pacientams negalima leisti pradinės smūginės dozės į veną. Iš pradžių kas 12 valandų po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 7 500 TV (75 mg), vėliau po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė). Informacijos apie dozavimą senyviems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pateikiama toliau esančiame poskyryje „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyriuje.

Sutrikusi kepenų funkcija
Duomenų apie pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra nedaug (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius), todėl gydant tokius pacientus būtinas atsargumas (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)
Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas
Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.

Dozavimo lentelė pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–30 ml/min.).

Indikacija	Dozavimo schema
Venų tromboembolijos profilaktika	2 000 TV (20 mg) po oda kartą per parą
GVT ir PE gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Ūminio STEMI gydymas (jaunesniems kaip 75 metų pacientams)	1 x 3 000 TV (30 mg) smūginė dozė į veną ir 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas
Ūminio STEMI gydymas (vyresniems kaip 75 metų pacientams)	Smūginė dozė į veną neleidžiama, 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas

Rekomenduojamas dozės koregavimas netaikomas hemodializės indikacijai.

Vidutinio sunkumo ir lengvas inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) ir lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama, tačiau patariama atidžiai stebėti klinikinę būklę.

Vartojimo metodas

Inhixa nėra skirtas leisti į raumenis, todėl neturėtų būti vartojamas šiuo būdu.

Venų tromboembolijos profilaktikai po operacijos, GVT ir PE gydymui, išplėstiniam GVT ir PE gydymui aktyviu vėžiu sergantiems pacientams, nestabiliosios krūtinės anginos bei NSTEMI gydymui enoksaparino natrio druska turi būti leidžiama po oda.

- Ūminio STEMI gydymas pradedamas viena smūgine į veną suleidžiama doze, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.
- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu enoksaparino natrio druskos leidžiama į dializės apytakos arterinę atšaką.

Vienkartiniai užpildyti švirkštai yra paruošti nedelsiant vartoti.

Jeigu naudojamos ampulės ar daugiadoziai flakonai, siekiant užtikrinti tikslaus vaistinio preparato kiekio įtraukimą, rekomenduojama naudoti tuberkulino arba ekvivalentiškus švirkštus.

Injekcijos po oda metodas

Injekciją geriausia atlikti gulinčiam pacientui. Enoksaparino natrio druska leidžiama giliai po oda.

Naudojant užpildytus švirkštus, prieš injekciją oro burbuliukų išstumti iš švirkšto nereikia, kad nebūtų prarasta vaistinio preparato. Jeigu injekuojamą vaistinio preparato kiekį reikia koreguoti pagal paciento kūno svorį, reikia naudoti graduotus užpildytus švirkštus ir perteklių išstumti prieš suleidžiant vaistinį preparatą. Reikia žinoti, kad kai kuriais atvejais tikslios dozės dėl švirkšto gradavimo pasiekti neįmanoma, todėl tokiais atvejais tūrį reikia suapvalinti iki artimiausios gradavimo padalos.

Reikia leisti pakaitomis į kairiąją ir dešiniąją priekinę arba užpakalinę šoninę pilvo sienos sritį.

Visą adatą reikia statmenai įsmeigti į švelniai nykščiu ir smiliumi suimtą odos klostę. Odos klostės negalima atleisti tol, kol injekcija nebus užbaigta. Po vaistinio preparato suleidimo injekcijos vietos trinti negalima.

Pastaba, susijusi su užpildytais švirkštais, turinčiais automatinę saugumo sistemą: saugumo sistema suaktyvinama injekcijos pabaigoje (žr. 6.6 skyriuje pateikiamas instrukcijas).

Jeigu pacientas injekciją atlieka pats, jam būtina nurodyti laikytis instrukcijų, pateikiamų šio vaistinio preparato pakuotėje esančiame pacientui skirtame pakuotės lapelyje.

Smūginės dozės injekcija į veną (tik ūminio STEMI indikacijai)

Ūminio STEMI gydymas pradedamas vienos smūginės dozės injekcija į veną, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.
Injekcijai į veną galima naudoti daugiadozį flakoną arba užpildytą švirkštą.
Enoksaparino natrio druską reikia leisti per intraveninę sistemą. Jos negalima maišyti ar vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais. Siekiant išvengti galimo enoksaparino natrio druskos susimaišymo su kitais vaistiniais preparatais, pasirinktą intraveninę sistemą būtina praplauti pakankamu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba 5 % gliukozės injekciniame vandenyje kiekiu prieš enoksaparino natrio druskos smūginės dozės leidimą į veną ir po to, kad būtų išvalyta vaistinio preparato leidimo jungtis.
Enoksaparino natrio druską galima saugiai vartoti kartu su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu.

Pradinė smūginė 3 000 TV (30 mg) dozė
Pradinei smūginei 3 000 TV (30 mg) dozei suleisti reikia naudoti enoksaparino natrio druskos graduotą užpildytą švirkštą: reikia išstumti perteklinį tūrį, kad švirkšte liktų tik 3 000 TV (30 mg). Tada 3 000 TV (30 mg) dozę galima tiesiogiai leisti į intraveninę sistemą.

Papildoma smūginė dozė PVAI atveju, jeigu paskutinė dozė po oda suleista likus daugiau nei 8 valandoms iki baliono išpūtimo
Jeigu pacientui atliekama PVAI ir paskutinė dozė po oda buvo suleista likus daugiau nei 8 valandoms iki baliono išpūtimo, reikia į veną suleisti papildomą smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) dozę.

Siekiant užtikrinti, kad būtų suleistas tikslus mažas tūris, vaistinį preparatą rekomenduojama atskiesti iki 300 TV/ml (3 mg/ml).
Norint gauti 300 TV/ml (3 mg/ml) tirpalą, naudojant 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos užpildytą švirkštą, rekomenduojama naudoti 50 ml infuzijų maišelį (t. y. natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalą kaip nurodyta toliau.
Švirkštu iš infuzijų maišelio ištraukiama 30 ml skysčio ir jis išpilamas. Visas 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos užpildyto švirkšto turinys suleidžiamas į maišelyje likusius 20 ml. Maišelio turinys švelniai sumaišomas. Švirkštu įtraukiamas reikiamas praskiesto tirpalo tūris ir suleidžiamas į intraveninę sistemą.

Pabaigus skiedimą, tūrį, kurį reikia injekuoti, galima apskaičiuoti pagal formulę [praskiesto tirpalo tūris (ml) = paciento kūno svoris (kg) x 0,1] arba naudojant toliau esančią lentelę. Praskiestą tirpalą rekomenduojama paruošti prieš pat vartojimą.

Per intraveninę sistemą suleidžiamas tūris po skiedimo užbaigimo, esant 300 TV (3 mg)/ml koncentracijai

Kūno svoris	**Reikiama dozė 30 TV/kg (0,3 mg/kg)**	**Injekuojamas tūris, kai praskiesta iki galutinės 300 TV (3 mg)/ml koncentracijos**	
[kg]	**TV**	**[mg]**	**[ml]**
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injekcija į arterinę atšaką

Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu vaistinis preparatas leidžiamas į dializės apytakos arterinę atšaką.

Gydymo enoksaparino natrio druska ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą

Gydymo enoksaparino natrio druska ir vitamino K antagonistais (VKA) keitimas vienas į kitą
Būtina sustiprinti klinikinės būklės ir laboratorinių tyrimų rodmenų [protrombino laiko, išreikšto kaip tarptautinis normalizuotas santykis (TNS)] stebėjimą, kad būtų stebimas VKA poveikis.
Maksimalus VKA poveikis pasireiškia po tam tikro laikotarpio, todėl gydymą stabilia enoksaparino natrio druskos doze būtina tęsti pakankamą laikotarpį, kol TNS taps palaikomas norimose terapinėse ribose (tai turi būti patvirtinta dviem iš eilės atliktais tyrimais).
VKA vartojantiems pacientams jų vartojimą reikia nutraukti ir pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę suleisti po to, kai TNS tampa mažesnis nei terapinė riba.

Gydymo enoksaparino natrio druska ir tiesioginiais geriamaisiais antikoaguliantais (TGA) keitimas vienas į kitą
Enoksaparino natrio druska gydomiems pacientams jo vartojimą nutraukti ir pradėti vartoti TGA reikia likus 0–2 valandoms iki laiko, kai reikia suleisti kitą enoksaparino natrio druskos dozę (reikia remtis TGA preparato charakteristikų santrauka).
TGA gydomiems pacientams pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę reikia suleisti tuo metu, kai reikia vartoti kitą TGA dozę.

Vartojimas atliekant spinalinę ir epidurinę anesteziją ar juosmeninę punkciją

Jeigu gydytojas nusprendžia suleisti antikoaguliantą, kai atliekama epidurinė ar spinalinė anestezija arba juosmeninė punkcija, rekomenduojama atidžiai stebėti neurologinę būklę, kadangi yra hematomos nugaros smegenyse ir (ar) smegenų kamiene susidarymo rizika (žr. 4.4 skyrių).

- *Dozės, vartojamos profilaktikai*

Būtinas mažiausiai 12 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos profilaktinės dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo.
Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 12 valandų pertrauka.
Jeigu kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., reikia apsvarstyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 24 valandų reikalingumą.
Pradėti gydymą 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze likus 2 valandoms iki operacijos yra nesuderinama su neuroaksialine anestezija.

- *Dozės, vartojamos gydymui*

Būtinas mažiausiai 24 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos gydomosios dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).
Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 24 valandų pertrauka.
Jeigu kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., reikia apsvarstyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 48 valandų reikalingumą.
Pacientams, kurie enoksaparino natrio druskos vartoja du kartus per parą (t. y. po 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą arba 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) turi praleisti antrą enoksaparino natrio druskos dozę, kad būtų pakankama pertrauka prieš kateterio įkišimą ar ištraukimą.

Anti-Xa faktoriaus koncentracija šiais laiko taškais išlieka išmatuojama ir garantijų, kad, kateterį įkišus ar ištraukus po nurodyto laikotarpio, neatsiras hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, nėra.
Panašiai rekomenduojama enoksaparino natrio druskos nevartoti mažiausiai 4 valandas po spinalinės ar epidurinės punkcijos arba kateterio ištraukimo. Toks laikotarpis turi būti paremtas naudos ir rizikos įvertinimu, atsižvelgiant ir į trombozės riziką, ir į kraujavimo, susijusio su procedūra bei paciento rizikos veiksniais, riziką.

4.3 Kontraindikacijos

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti toliau išvardytais atvejais.

- Padidėjęs jautrumas enoksaparino natrio druskai, heparinui ar jo dariniams, įskaitant mažos molekulinės masės heparinus (MMMH), arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvusi su imuniniais mechanizmais susijusi heparino sukelta trombocitopenija (HST) arba antikūnų buvimas kraujyje (taip pat žr. 4.4 skyrių).
- Aktyvus kliniškai reikšmingas kraujavimas ir būklė, kai yra didelė kraujavimo rizika, įskaitant neseniai ištikusį hemoraginį insultą, virškinimo trakto opą, piktybinį naviką (jeigu yra didelė rizika, kad iš jo užkraujuos), neseniai atliktą galvos ar nugaros smegenų arba akių operaciją, patvirtintus ar įtariamus stemplės varikozinius mazgus, arterines-veninės malformacijas, kraujagyslių aneurizmas arba sunkius nugaros ar galvos smegenų kraujagyslių sutrikimus.
- Spinalinė ar epidurinė arba regioninė anestezija, jeigu enoksaparino natrio druskos vartota gydomosiomis dozėmis paskutiniųjų 24 valandų laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

MMMH yra biologiniai vaistiniai preparatai. Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Bendroji informacija

Enoksaparino natrio druskos negalima tiesiogiai (ta pačia doze vienetais) keisti į kitus MMMH, o jų − į enoksaparino natrio druską, kadangi skiriasi šių vaistinių preparatų gamybos procesas, molekulinė masė, specifinis anti-Xa ir anti-IIa aktyvumas, vienetai, dozė, klinikinis veiksmingumas ir saugumas. Dėl šių priežasčių skiriasi jų farmakokinetika ir su tuo susijęs biologinis aktyvumas (pvz., antitrombininis aktyvumas, sąveika su trombocitais). Dėl to būtina atkreipti ypatingą dėmesį į kiekvieno patentinio vaistinio preparato vartojimo instrukciją ir ją tiksliai vykdyti.

Buvusi HST (> 100 dienų laikotarpiu)

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti pacientams, kuriems paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvo su imuniniais mechanizmais susijusi HST arba kraujyje yra antikūnų (žr. 4.3 skyrių). Antikūnų kraujyje gali išlikti kelerius metus.
Enoksaparino natrio druskos būtina ypač atsargiai vartoti pacientams, kuriems buvo pasireiškusi heparino sukelta trombocitopenija (prieš > 100 dienų) ir kurių kraujyje nėra antikūnų. Tokiais atvejais sprendimas dėl enoksaparino natrio druskos vartojimo turi būti priimtas tik atidžiai įvertinus naudą ir riziką bei apsvarsčius gydymo ne heparino dariniais (pvz., danaparoido natrio druska ar lepirudinu) galimybę.

Trombocitų skaičiaus stebėjimas

Vėžiu sergančių pacientų, kurių trombocitų kiekis yra mažesnis nei 80 G/l, gydymo antikoaguliantais paskyrimą būtina apsvarstyti kiekvienu konkrečiu atveju ir rekomenduojama atidžiai stebėti tokius pacientus.

Vartojant MMMH, yra su antikūnais susijusios HST pasireiškimo rizika. Trombocitopenija paprastai pasireiškia laikotarpiu nuo 5 iki 21 enoksaparino natrio druskos vartojimo dienos.
HST rizika yra didesnė pooperaciniams pacientams, dažniausiai ji pasireiškia po širdies operacijų ir vėžiu sergantiems pacientams.
Dėl to trombocitų skaičių rekomenduojama tirti prieš pradedant gydymą enoksaparino natrio druska ir vėliau reguliariai jo metu.
Jeigu yra HST rodančių klinikinių simptomų (bet koks naujas arterijų ir (arba) venų tromboembolijos epizodas, bet koks skausmingas odos pažeidimas injekcijos vietoje, bet kokia alerginė ar anafilaktoidinė reakcija gydymo metu), būtina ištirti trombocitų skaičių. Pacientai turi žinoti, kad gali atsirasti tokių simptomų, ir tokiu atveju informuoti savo šeimos gydytoją.
Patvirtinus reikšmingą trombocitų skaičiaus sumažėjimą (30–50 %, palyginti su pradiniu rodmeniu), reikia nedelsiant nutraukti gydymą enoksaparino natrio druska ir pradėti taikyti kitą gydymą ne heparinų tipo antikoaguliantais.

Kraujavimas

Kaip ir vartojant kitų antikoaguliantų, kraujavimas gali prasidėti bet kurioje kūno vietoje. Prasidėjus kraujavimui, reikia išsiaiškinti jo vietą ir pradėti atitinkamai gydyti.
Enoksaparino natrio druskos, kaip ir bet kokio kito antikoagulianto, reikia vartoti atsargiai, kai yra būklė, kurios metu padidėja kraujavimo pavojus, pvz.:

- sutrikusi hemostazė;
- buvusi pepsinė opa;
- neseniai ištikęs išeminis insultas;
- sunki arterinė hipertenzija;
- neseniai pasireiškusi diabetinė retinopatija;
- neurochirurginė ar oftalmologinė operacija;
- kartu vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Laboratoriniai tyrimai

Vartojant dozes, skirtas venų tromboembolijos profilaktikai, enoksaparino natrio druska nedaro reikšmingos įtakos kraujavimo laikui ir bendrų kraujo krešėjimo tyrimų rodmenims bei neveikia trombocitų agregacijos ar fibrinogeno jungimosi prie trombocitų.
Vartojant didesnes dozes, gali pailgėti dalinis aktyvintasis tromboplastino laikas (DATL) ir aktyvintasis krešėjimo laikas (AKL). DATL ir AKL pailgėjimo ryšys su enoksaparino natrio druskos antitrombociniu poveikiu nėra tiesinis, todėl minėti tyrimai nėra tinkami ir patikimi enoksaparino natrio druskos poveikiui stebėti.

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija negali būti atliekamos 24 valandų laikotarpiu po terapinės enoksaparino natrio druskos dozės pavartojimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).
Aprašyta atvejų, kai pacientams, kuriems kartu buvo skiriama enoksaparino natrio druskos ir atliekama spinalinė ar epidurinė anestezija, atsirado hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, sukėlusi ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių. Tokie reiškiniai yra reti, kai kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) arba mažesnė enoksaparino natrio druskos dozė. Tokio poveikio rizika yra didesnė, jeigu naudojami pooperaciniai ilgalaikiai epiduriniai kateteriai, kartu vartojama kitų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų, pvz., nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU), atliekama traumuojanti ar kartotina epidurinė ar spinalinė punkcija arba pacientui jau buvo operuotas stuburas, arba jis yra deformuotas.

Jeigu sukeliama epidurinė ar spinalinė anestezija (analgezija) arba atliekama juosmeninė punkcija, norint sumažinti su enoksaparino natrio druskos vartojimu susijusio kraujavimo riziką, reikia atsižvelgti į enoksaparino natrio druskos farmakokinetiką (žr. 5.2 skyrių). Įkišti ir ištraukti epidurinį kateterį ar atlikti juosmeninę punkciją geriausiai tada, kai enoksaparino natrio druskos antikoaguliacinis poveikis yra silpnas; vis dėlto tikslus laikotarpis, per kurį antikoaguliacinis poveikis kiekvienam pacientui tampa pakankamai silpnas, nėra žinomas. Jeigu paciento kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., į tai būtina atsižvelgti, kadangi enoksaparino natrio druskos eliminacija gali pailgėti (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu gydytojas nusprendžia pacientui, kuriam sukeliama epidurinė arba spinalinė anestezija (analgezija) ar atliekama juosmeninė punkcija, skirti antikoaguliantų, būtina dažnai tirti, ar neatsiranda bet kokių neurologinių sutrikimų požymių ar simptomų, pvz., skausmo nugaros vidurinėje linijoje, sensorinio ir motorinio deficito (kojų tirpimo ar silpnumo), žarnyno ir (arba) šlapimo pūslės disfunkcijos. Pacientą reikia perspėti, kad, pastebėjęs bet kurį iš paminėtų požymių ar simptomų, jis nedelsdamas apie tai informuotų gydytoją. Įtarus, kad atsirado spinalinės hematomos požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nustatyti diagnozę ir pradėti gydymą; būtina apsvarstyti nugaros smegenų dekompresijos reikalingumą, nors toks gydymas gali ir nepadėti išvengti neurologinio pažeidimo ar jį pašalinti.

Odos nekrozė / odos vaskulitas

Gauta pranešimų apie odos nekrozę ir odos vaskulitą vartojant MMMH, tokiu atveju būtina nedelsiant nutraukti gydymą.

Perkutaninės vainikinių arterijų revaskuliarizacijos procedūros

Siekiant sumažinti kraujavimo riziką po kraujagyslių instrumentinių procedūrų gydant nestabiliąją krūtinės anginą, NSTEMI ir ūminį STEMI, reikia tiksliai laikytis rekomenduojamų pertraukų tarp enoksaparino natrio druskos dozių leidimo. Svarbu pasiekti, kad po PVAI nekraujuotų iš punkcijos vietos. Jeigu naudojama punkcijos vietą užsandarinanti priemonė, įmovą galima ištraukti iš karto. Jeigu punkcijos vieta užspaudžiama rankiniu būdu, įmovą galima pašalinti praėjus 6 valandoms nuo paskutinės enoksaparino natrio druskos injekcijos į veną ar po oda. Jeigu gydymas enoksaparino natrio druska tęsiamas įmovą ištraukus, kita enoksaparino natrio druskos dozė leidžiama ne anksčiau kaip po 6–8 valandų. Reikia stebėti, ar nėra kraujavimo arba hematomos susidarymo požymių procedūros vietoje.

Ūminis infekcinis endokarditas

Heparino paprastai nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie serga ūminiu infekciniu endokarditu, kadangi kyla kraujavimo į smegenis rizika. Jeigu manoma, kad toks gydymas neabejotinai būtinas, sprendimą būtina priimti tik atidžiai įvertinus individualią naudą ir riziką.

Protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo trombozės profilaktikai tyrimų su pacientais, kuriems protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai, neatlikta. Buvo pavienių protezuotų širdies vožtuvų trombozės atvejų pacientams, kurie turėjo protezuotų mechaninių širdies vožtuvų ir trombozės profilaktikai vartojo enoksaparino natrio druskos. Tokių atvejų vertinimą apsunkina kiti buvę rizikos veiksniai, įskaitant kitas ligas, ir nepakankami klinikiniai duomenys. Kai kuriais iš šių atvejų pacientės buvo nėščios moterys ir trombozė sukėlė moters bei vaisiaus mirtį.

Nėščios moterys, turinčios protezuotų mechaninių širdies vožtuvų

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo tromboembolijos profilaktikai tyrimų su nėščiomis moterimis, turinčiomis mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, neatlikta. Klinikinio tyrimo metu nėščios moterys, turinčios mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, vartojo enoksaparino natrio druskos (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) tromboembolijos profilaktikai. 2 iš 8 moterų susidarė kraujo krešulių, užkimšusių vožtuvus bei sukėlusių moters ir vaisiaus mirtį. Po enoksaparino natrio druskos pateikimo į rinką gauta pavienių pranešimų apie protezuotų mechaninių širdies vožtuvų trombozę nėščioms moterims, enoksaparino natrio druskos vartojusioms tromboembolijos profilaktikai. Tromboembolijos rizika gali būti didesnė nėščioms moterims, turinčioms protezuotų mechaninių širdies vožtuvų.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams, vartojantiems enoksaparino natrio druskos profilaktinėmis dozėmis, kraujavimo rizikos padidėjimo nepastebėta. Vis dėlto senyviems pacientams (ypač 80 metų ir vyresniems) didesnė kraujavimo komplikacijų pasireiškimo rizika gali būti vartojant terapines dozes. Rekomenduojamas atidus klinikinis stebėjimas, be to, reikia apsvarstyti dozės mažinimo galimybę vyresniems kaip 75 metų pacientams, gydomiems nuo STEMI (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, padidėja enoksaparino natrio druskos ekspozicija, todėl didėja kraujavimo rizika. Rekomenduojama atidžiai stebėti tokių pacientų klinikinę būklę, be to, galima apsvarstyti biologinio anti-Xa aktyvumo parametrų stebėjimo reikalingumą (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.
Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–30 ml/min.), enoksaparino natrio druskos ekspozicija reikšmingai padidėja, todėl rekomenduojama koreguoti profilaktikai ar gydymui vartojamas dozes (žr. 4.2 skyrių).
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) arba lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama.

Sutrikusi kepenų funkcija

Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi didėja kraujavimo rizika. Dozės koregavimas remiantis anti-Xa aktyvumo stebėjimu pacientams, kurie serga kepenų ciroze, nėra patikimas ir todėl nerekomenduojamas (žr. 5.2 skyrių).

Mažas kūno svoris

Nustatyta, kad profilaktinėmis pagal kūno svorį nekoreguotomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos ekspozicija mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg) būna didesnė, todėl gali padidėti kraujavimo rizika. Rekomenduojamas atidus klinikinis tokių pacientų stebėjimas (žr. 5.2 skyrių).

Nutukę pacientai

Nutukusiems pacientams yra didesnė tromboembolijos rizika. Profilaktinių dozių saugumas ir veiksmingumas nutukusiems pacientams (kūno masės indeksas > 30 kg/m²) nebuvo iki galo nustatyti ir bendros nuomonės dėl dozės koregavimo nėra. Tokie pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar neatsiranda tromboembolijos požymių ir simptomų.

Hiperkalemija

Heparinas gali slopinti aldosterono išsiskyrimą iš antinksčių ir dėl to sukelti hiperkalemiją (žr. 4.8 skyrių), ypač pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, lėtiniu inkstų nepakankamumu, kuriems prieš pradedant gydymą jau yra metabolinė acidozė arba kurie jau vartoja kalio kiekį didinančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių). Reikia reguliariai matuoti kalio kiekį plazmoje, ypač didesnės rizikos grupės pacientams.

Natrio kiekis
Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė

Buvo pranešta apie su gydymu enoksaparinu susijusią ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP), kurios dažnis nežinomas. Išrašant receptą pacientus reikia informuoti apie požymius bei simptomus ir atidžiai stebėti, ar nepasireiškė odos reakcijų. Jei pasireiškia tas reakcijas leidžiančių įtarti požymių ir simptomų, enoksaparino vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti alternatyvų gydymą (pagal aplinkybes).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu nerekomenduojama

Hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai (žr. 4.4 skyrių)

Tam tikrų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų vartojimą rekomenduojama nutraukti prieš gydymo enoksaparino natrio druska pradžią, nebent jeigu yra neabejotinų jų vartojimo tęsimo indikacijų. Jeigu toks kombinuotasis gydymas būtinas, enoksaparino natrio druską reikia vartoti atidžiai stebint paciento klinikinę būklę bei atitinkamus laboratorinius rodmenis. Tokie vaistiniai preparatai yra:

- sisteminio poveikio salicilatai, acetilsalicilo rūgštis uždegimą malšinančiomis dozėmis ir NVNU, įskaitant ketoroloaką;
- kiti trombolitikai (pvz., alteplazė, reteplazė, streptokinazė, tenekteplazė, urokinazė) ir antikoaguliantai (žr. 4.2 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu reikia atsargiai

Toliau išvardytų vaistinių preparatų kartu su enoksaparino natrio druska galima vartoti atsargiai.

- *Kiti hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai, pvz.:*
  - trombocitų agregacijos inhibitoriai, įskaitant antiagregacinėmis (kardioprotekcinėmis) dozėmis vartojamą acetilsalicilo rūgštį, klopidogrelį, tiklopidiną ir glikoproteino IIb/IIIa antagonistus, skirtus vartoti nuo ūminio koronarinio sindromo, nes yra kraujavimo rizika;

- dekstranas 40;
- sisteminio poveikio gliukokortikoidai.

- *Kalio kiekį didinantys vaistiniai preparatai*

Kalio kiekį serume didinančių vaistinių preparatų vartoti kartu su enoksaparino natrio druska galima, tačiau būtina atidžiai stebėti klinikinę būklę ir laboratorinius rodmenis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra duomenų apie tai, kad antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą vartojamas enoksaparinas prasiskverbtų per moters placentą. Tokios informacijos apie pirmąjį nėštumo trimestrą nėra.
Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio toksinio poveikio vaisiui ar teratogeninio poveikio (žr. 5.3 skyrių). Tyrimai su gyvūnais parodė, kad per placentą prasiskverbia minimalus enoksaparino kiekis.
Nėštumo laikotarpiu enoksaparino natrio druskos galima vartoti tik tada, kai gydytojas nusprendžia, kad tai neabejotinai būtina.

Nėščias enoksaparino natrio druska gydomas moteris reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda kraujavimo arba per stipraus antikoaguliacinio poveikio požymių, ir įspėti apie kraujavimo riziką. Turimi duomenys rodo, kad nėra įrodymų, jog padidėja kraujavimo, trombocitopenijos ar osteoporozės rizika, palyginti su būnančia moterims, kurios nėra nėščios, išskyrus nėščias moteris, kurioms yra protezuotų širdies vožtuvų (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu planuojama epidurinė anestezija, prieš tai rekomenduojama nutraukti enoksaparino natrio druskos vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar nepakitusio enoksaparino išsiskiria į motinos pieną. Į žindančių žiurkių pieną pateko labai nedaug enoksaparino ar jo metabolitų.
Per burną pavartotos enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina. *Inhixa* gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie enoksaparino natrio druskos poveikį vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enoksaparino natrio druska gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Enoksaparino natrio druskos poveikis vertintas atlikus klinikinius tyrimus, kurių metu enoksaparino natrio druskos vartojo daugiau kaip 15 000 pacientų. Iš jų 1 776 pacientai, kuriems buvo tromboembolinių komplikacijų rizika, vaistinio preparato vartojo GVT profilaktikai po ortopedinių ar pilvo operacijų, 1 169 terapiniai pacientai, kurie sirgo ūmine terapine liga ir kurių galėjimas judėti buvo labai apribotas, vaistinio preparato vartojo GVT profilaktikai, 559 pacientai vaistinio preparato vartojo GVT gydyti (plaučių embolijos (PE) buvo arba nebuvo), 1 578 pacientai vaistinio preparato vartojo nestabiliajai krūtinės anginai ir ne Q bangos miokardo infarktui gydyti, 10 176 pacientai vaistinio preparato vartojo ūminiam STEMI gydyti.

Enoksaparino natrio druskos dozavimo schema šių klinikinių tyrimų metu skyrėsi ir priklausė nuo indikacijos. Pacientams po operacijos bei terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, kurių gebėjimas judėti buvo labai apribotas, GVT profilaktikai kartą per parą po oda buvo leidžiama 4 000 TV (40 mg) dozė. Nuo GVT (kartu su PE arba be jos) gydytiems pacientams kas 12 valandų po oda buvo leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) arba kartą per parą po oda buvo leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė. Klinikinių nestabiliosios krūtinės anginos ir ne Q bangos miokardo infarkto gydymo tyrimų metu kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė, o klinikinių ūminio STEMI gydymo tyrimų metu iš pradžių į veną leista smūginė 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, po to kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė.

Klinikinių tyrimų metu nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo kraujavimas, trombocitopenija ir trombocitozė (žr. 4.4 skyrių ir toliau esantį poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“).

Pacientų, sergančių aktyviu vėžiu, GVT ir PE gydymo enoksaparinu saugumo duomenys yra panašūs į GVT ir PE gydymo saugumo profilį.

Buvo pranešta apie su gydymu enoksaparinu susijusią ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP) (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateikiami duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas klinikinių tyrimų metu bei pranešta poregistracinio stebėjimo metu („*“ rodo reakcijas, apie kurias duomenų gauta poregistracinio stebėjimo metu).
Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinimas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai
- Dažni: kraujavimas, hemoraginė anemija*, trombocitopenija, trombocitozė.
- Reti: eozinofilija*.
- Reti: imuninės alerginės trombocitopenijos su tromboze atvejai; kai kuriems pacientams trombozė komplikavosi organų infarktu ar galūnių išemija (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės sistemos sutrikimai
- Dažni: alerginė reakcija.
- Reti: anafilaksinė ar anafilaktoidinė reakcija, įskaitant šoką*.

Nervų sistemos sutrikimai
- Dažni: galvos skausmas*.

Kraujagyslių sutrikimai
- Reti: spinalinė hematoma* (arba hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną). Tokios reakcijos sukėlė įvairaus sunkumo neurologinius pažeidimus, įskaitant ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai
- Labai dažni: kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas (daugiausia transaminazių, viršutinė normos riba viršijama > 3 kartus).
- Nedažni: hepatoceliulinis kepenų pažeidimas*.
- Reti: cholestazinis kepenų pažeidimas*.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai
- Dažni: dilgėlinė, niežėjimas, eritema.
- Nedažni: pūslinis dermatitas.
- Reti: alopecija*.
- Reti: odos vaskulitas*, odos nekrozė*, paprastai pasireiškianti injekcijos vietoje (prieš tai paprastai atsiranda purpura ar infiltruotų ir skausmingų eriteminių dėmių).
  Mazgeliai injekcijos vietoje* (uždegimo apimti mazgeliai, o ne enoksaparinu užpildyti cistiniai dariniai). Toks poveikis išnyksta po kelių dienų, gydymo nutraukti nereikia.
- Dažnis nežinomas: Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ŪGEP)

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai
- Reti: osteoporozė* po ilgalaikio gydymo (ilgesnio kaip 3 mėnesiai).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai
- Dažni: hematoma injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, kitokia injekcijos vietos reakcija (pvz., edema, kraujavimas, padidėjęs jautrumas, uždegimas, sukietėjimas, skausmas ar reakcija).
- Nedažni: lokalus dirginimas, odos nekrozė injekcijos vietoje.

Tyrimai
- Reti: hiperkalemija* (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimas
Tokios reakcijos apėmė ir sunkų kraujavimą, atsiradusį ne daugiau kaip 4,2 % pacientų (chirurginių pacientų). Kai kuriais atvejais pacientai mirė. Toliau išvardytos hemoraginės komplikacijos chirurginiams pacientams buvo laikomos sunkiomis: (1) kraujavimas, sukėlęs kliniškai reikšmingą sutrikimą, (2) kraujavimas, kai hemoglobino koncentracija sumažėjo $\geq$ 2 g/dl arba reikėjo perpilti 2 ar daugiau vienetų kraujo produktų. Retroperitoninis ir intrakranijinis kraujavimas visada buvo laikomas sunkiu.
Kaip ir vartojant kitokių antikoaguliantų, kraujavimas gali pasireikšti tais atvejais, kai yra susijusių rizikos veiksnių, pvz., yra kraujavimą sukelti galintis organų pažeidimas, atliekama invazinė procedūra arba vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	*Labai dažni* **Kraujavimas** [α] *Reti* **Retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni* **Kraujavimas** [α]	*Labai dažni* **Kraujavimas** [α] *Nedažni:* **Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni* [b]: ***Hemoragija***	*Dažni* **Kraujavimas** [α] *Reti* **Retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni:* **Kraujavimas** [α] *Nedažni:* **Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas**

[α]: pvz., hematoma, ekchimozė ne injekcijos vietoje, žaizdos hematoma, hematurija, epistaksė ir kraujavimas iš virškinimo trakto.
[b]: dažnis, pagrįstas retrospektyviniu registro tyrimu, kuriame dalyvavo 3526 pacientai (žr. 5.1 skyrių)

Trombocitopenija ir trombocitozė (žr. 4.4 skyrių Trombocitų skaičiaus stebėjimas)

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	*Labai dažni* **Trombocitozė**[β] *Dažni* **Trombocitopenija**	*Nedažni:* **Trombocitopenija**	*Labai dažni* **Trombocitozė**[β] *Dažni* **Trombocitopenija**	*Nežinoma: Trombocitopenija*	*Nedažni:* **Trombocitopenija**	*Dažni* **Trombocitozė**[β]**, trombocitopenija** *Labai reti* **Imuninė alerginė trombocitopenija**

[β]: Trombocitų kiekio padidėjimas >400 g/l

Vaikų populiacija

Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti (žr. 4.2 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Požymiai ir simptomai

Atsitiktinis enoksaparino natrio druskos perdozavimas į veną, ekstrakorporaliai ar po oda gali sukelti hemoraginių komplikacijų. Išgerto (net labai didelėmis dozėmis) enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina.

Gydymas

Antikoaguliacinį poveikį didele dalimi galima neutralizuoti lėtai į veną leidžiant protamino. Protamino dozė priklauso nuo suleistos enoksaparino natrio druskos dozės. 1 mg protamino neutralizuoja 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos, suleistos per paskutines 8 valandas, antikoaguliacinį poveikį. Jeigu po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjo daugiau kaip 8 valandos arba nuspręsta, kad reikia antros protamino dozės, galima suleisti 0,5 mg protamino kiekvienam 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos. Po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjus 12 valandų, protamino vartoti gali nereikėti. Vis dėlto net didelės protamino dozės neutralizuoja ne visą enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumą (daugiausiai – apie 60 %) (žr. protamino druskų vartojimo informaciją).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai vaistai, heparino preparatai, ATC kodas – B01A B05

Inhixa yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

Farmakodinaminis poveikis

Enoksaparinas yra mažos molekulinės masės heparinas (MMMH), kurio vidutinė molekulinė masė yra apie 4 500 daltonų ir kuriam būdingas atskiras įprastinio heparino antitrombozinis ir antikoaguliacinis poveikis. Veiklioji medžiaga yra natrio druska.

In vitro išgrynintose sistemose enoksaparino natrio druska sukelia stiprų anti-Xa krešėjimo faktoriaus poveikį (maždaug 100 TV/mg) ir silpną anti-IIa faktoriaus ar antitrombininį poveikį (maždaug 28 TV/mg), poveikio santykis yra 3,6. Tokį antikoaguliacinį poveikį lemia antitrombinas III (ATIII), žmogaus organizme sukeliantis antitrombozinį poveikį.

Tyrimų su sveikais savanoriais, pacientais ir ikiklinikiniais modeliais metu greta anti-Xa ir anti-IIa aktyvumo nustatytos ir kitos antitrombozinės ir uždegimą slopinančios enoksaparino savybės. Tokios savybės yra nuo ATIII priklausomas kitų koaguliacijos veiksnių, pvz., VIIa faktoriaus, slopinimas, endogeninio audinių faktoriaus grandinės inhibitoriaus (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) išsiskyrimo skatinimas bei von Willebrando faktoriaus (vWF) išsiskyrimo iš kraujagyslių endotelio į kraujotaką slopinimas. Žinoma, kad šie faktoriai lemia bendrą antitrombozinį enoksaparino poveikį. Vartojama profilaktikai enoksaparino natrio druska nesukelia reikšmingo poveikio DATL. Jeigu enoksaparino natrio druskos vartojama gydymui, stipriausio poveikio metu DATL gali pailgėti 1,5–2,2 karto, palyginti su kontroliniu rodmeniu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Su operacija susijusios venų tromboembolijos profilaktika

Pailginta VTE profilaktika po ortopedinės operacijos

Dvigubai koduoto pacientų, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija, pailgintos profilaktikos tyrimo metu 179 pacientai, kuriems nebuvo venų tromboembolijos ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n = 90), arba placebo (n = 89). GVT dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebu, PE atvejų nebuvo. Sunkaus kraujavimo reiškinių nebuvo. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)	**Placebas kartą per parą po oda n (%)**
Visi pacientai, kuriems taikyta pailginta profilaktika	90 (100)	89 (100)
Visi VTE atvejai (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Visi GVT atvejai (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	5 (5,6)[#]	7 (8,8)
*p rodmuo, palyginti su placebu = 0,008 #p rodmuo, palyginti su placebu = 0,537		

Antrojo dvigubai koduoto tyrimo metu 262 pacientai, kuriems nebuvo VTE, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n = 131), arba placebo (n = 131). Panašiai kaip ir pirmojo tyrimo metu, sutrikimų dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebu, vertinant ir visus VTE atvejus (21 [16 %] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 45 [34,4 %] placebo grupėje; p = 0,001), ir proksimalinės GVT atvejus (8 [6,1 %] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 28 [21,4 %] placebo grupėje; p = < 0,001). Sunkaus kraujavimo reiškinių skirtumų enoksaparino natrio druskos ir placebo grupėse nebuvo.

Pailginta GVT profilaktika po onkologinės operacijos
Dvigubai koduoto, daugiacentrio tyrimo metu buvo lyginami keturių savaičių ir vienos savaitės profilaktikos enoksaparino natrio druska saugumas ir veiksmingumas vertinant 332 pacientus, kuriems buvo atlikta planinė onkologinė pilvo ar dubens srities operacija. Pacientai 6–10 dienų laikotarpiu kasdien vartojo enoksaparino natrio druskos (4 000 TV (40 mg) po oda), ir po to buvo atsitiktinai priskirti kitą 21 dieną vartoti enoksaparino natrio druskos arba placebo. Laikotarpiu tarp 25 ir 31 dienos arba greičiau, jeigu atsirado venų tromboembolijos simptomų, buvo atlikta abipusė venografija. Pacientai buvo stebimi tris mėnesius. Keturių savaičių profilaktika enoksaparino natrio druska, palyginti su vienos savaitės profilaktika enoksaparino natrio druska, po onkologinės pilvo ar dubens srities operacijos reikšmingai sumažino venografija nustatytos trombozės dažnį. Venų tromboembolijos dažnis dvigubai koduotos fazės pabaigoje buvo 12,0 % (n = 20) placebo grupėje ir 4,8 % (n = 8) enoksaparino natrio druskos grupėje; p = 0,02. Skirtumas išliko ir po trijų mėnesių [13,8 %, palyginti su 5,5 % (n = 23, palyginti su 9), p = 0,01]. Kraujavimo ar kitų komplikacijų dažnio skirtumų dvigubai koduotu ar stebėjimo laikotarpiu nebuvo.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, jeigu tikėtinas gebėjimo judėti apribojimas

Dvigubai koduoto, daugiacentrio, paralelinių grupių tyrimo metu buvo lyginamas kartą per parą po oda leidžiamos 2 000 TV (20 mg) arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozės ir placebo poveikis GVT profilaktikai terapiniams pacientams, kurie sirgo ūmine liga ir kurių gebėjimas judėti buvo reikšmingai apribotas (apibūdinama kaip < 10 metrų nueinama distancija per ≤3 dienas). Į šį tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie sirgo širdies nepakankamumu (III arba IV NYHA klasės), ūminiu kvėpavimo nepakankamumu ar komplikuotu lėtiniu kvėpavimo nepakankamumu ir ūmine infekcine ar reumatine liga ir kuriems buvo bent vienas VTE rizikos veiksnys (amžius ≥ 75 metų, vėžys, buvusi VTE, nutukimas, venų varikozės, gydymas hormonais ir lėtinis širdies ar kvėpavimo nepakankamumas).
Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 1 102 pacientai, iš jų gydyti 1 073. Gydymas buvo tęsiamas 6–14 dienų (trukmės mediana 7 dienos). Kartą per parą po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, palyginti su placebu, reikšmingai sumažino VTE dažnį. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 2 000 TV (20 mg) kartą per parą po oda n (%)	**Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)**	**Placebas n (%)**
Visi terapiniai pacientai, gydyti ūminės ligos laikotarpiu	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Visi VTE atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Visi GVT atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venų tromboembolijos reiškiniai, įskaitant GVT, PE ir mirtį, jeigu laikyta, kad jos priežastis buvo tromboembolija * p rodmuo, palyginti su placebu = 0,0002			

Maždaug 3-ąjį mėnesį po įtraukimo VTE dažnis išliko reikšmingai mažesnis gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze grupėje, palyginti su placebo grupe.
Bendrasis ir sunkių kraujavimo reiškinių dažnis buvo atitinkamai 8,6 % ir 1,1 % placebo grupėje, 11,7 % ir 0,3 % gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje bei 12,6 % ir 1,7 % gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje.

GVT su PE ar be jos gydymas

Daugiacentrio paralelinių grupių tyrimo metu 900 pacientų, kuriems buvo ūminė kojų GVT su PE arba be jos, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir buvo pradėtas gydymas ligoninėje (i) kartą per parą po oda leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze, (ii) kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze arba (iii) smūgine į veną suleista 5 000 TV heparino doze, po to taikant nuolatinę heparino infuziją (siekiant, kad DATL būtų 55–85 sekundės). Iš viso tyrimo metu į atsitiktines imtis buvo suskirstyti 900 pacientų ir visi jie buvo gydyti. Be to, visi pacientai vartojo varfarino natrio druskos (dozė koreguota pagal protrombino laiką, siekiant, kad TNS būtų 2,0–3,0), toks gydymas buvo pradėtas 72 valandų laikotarpiu iki gydymo enoksaparino natrio druska arba įprastinio gydymo heparinu pradžios ir tęstas 90 dienų. Gydymas enoksaparino natrio druska arba įprastinis gydymas heparinu tęstas ne trumpiau kaip 5 dienas bei tol, kol buvo pasiektas tikslinis varfarino natrio druskos poveikis, vertinant TNS. Abi gydymo enoksaparino natrio druska schemos buvo ekvivalentiškos įprastiniam gydymui heparinu, vertinant pasikartojančios venų tromboembolijos (GVT ir (arba) PE) riziką. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 150 TV/kg (1,5 mg/kg) kartą per parą po oda n (%)	**Enoksaparino natrio druska 100 TV/kg (1 mg/kg) du kartus per parą po oda n (%)**	**Heparinas pagal DATL koreguojamas intraveninis gydymas n (%)**
Visi gydyti pacientai, kuriems buvo GVT (su PE arba be jos)	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Visi VTE atvejai (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Visi GVT atvejai (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venų tromboembolijos reiškiniai (GVT ir (arba) PE) * Skirtumo tarp gydymo grupių 95 % pasikliautinieji intervalai, vertinant visus VTE atvejus, buvo: - enoksaparino natrio druska kartą per parą, palyginti su heparinu (nuo -3,0 iki 3,5), - enoksaparino natrio druska kas 12 valandų, palyginti su heparinu (nuo -4,2 iki 1,7).			

Sunkaus kraujavimo reiškinių atsirado 1,7 % pacientų kartą per parą vartojamos 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje, 1,3 % − du kartus per parą vartojamos 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje ir 2,1 % − heparino grupėje.

Gilių venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinis gydymas ir jų pasikartojimo prevencija aktyviu vėžiu sergantiems pacientams

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo nedidelis pacientų skaičius, pastebėtas pasikartojančios VTE dažnis pacientams, kurie buvo gydomi enoksaparinu, vartojamu vieną ar du kartus per parą nuo 3 iki 6 mėnesių, yra panašus kaip ir vartojant varfariną.

Veiksmingumas realiomis sąlygomis buvo vertinamas 4451 pacientui, sergančiam simptomine VTE ir aktyviu vėžiu, grupėje iš tarptautinio pacientų, sergančių VTE ir kitomis trombozinėmis ligomis, registro RIETE. 3526 pacientams iki 6 mėnesių buvo leidžiama po oda enoksaparino, o 925 pacientams – tinzaparino arba dalteparino. Iš 3526 pacientų, gydomų enoksaparinu, 891 pacientui pradiniam gydymui skirta 1,5 mg/kg vieną kartą per parą ir gydymas pratęstas iki 6 mėnesių (vien tik vieną kartą per parą), 1854 pacientai buvo gydomi pradine 1,0 mg/kg doze du kartus per parą režimu ir pratęstu gydymu iki 6 mėnesių (vien tik du kartus per parą), o 687 pacientai buvo gydomi pradine 1,0 mg/kg doze du kartus per parą, po to 1,5 mg/kg vieną kartą per parą (du kartus per parą – vieną kartą per parą) pratęsus gydymą iki 6 mėnesių. Vidutinė gydymo trukmė iki režimo pakeitimo ir jos mediana buvo atitinkamai 17 dienų ir 8 dienos. Reikšmingo VTE pasikartojimo dažnio skirtumo tarp abiejų gydymo grupių nebuvo (žr. lentelę), o enoksaparinas atitiko iš anksto nustatytą ne prastesnės gydymo kokybės kriterijų 1,5 (HR, pakoreguotas pagal atitinkamas kovariacines charakteristikas, 0,817, 95 % PI: 0,499-1,336). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp abiejų gydymo grupių dėl santykinės didelio (mirtino ar nemirtino) kraujavimo ir mirties dėl visų priežasčių rizikos nenustatyta (žr. lentelę).

Lentelė. RIETECAT tyrimo veiksmingumo ir saugumo rezultatai

Rezultatas	**Enoksaparinas n =3526**	**Kitas MMMH n =925**	**Koreguotas rizikos santykis enoksaparinas / kitas MMMH [95 % pasikliautinasis**

			intervalas]
VTE pasikartojimas	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Didelis kraujavimas	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Nedidelis kraujavimas	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Visos mirtys	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

MMMH - mažos molekulinės masės heparinas

Toliau pateikiama kiekvieno RIETECAT tyrime naudoto gydymo režimo rezultatų apžvalga tarp 6 mėn. gydymą baigusių pacientų:

6 lentelė. Pacientų, baigusių 6 mėnesių gydymą, 6 mėnesių gydymo rezultatai pagal skirtingus gydymo režimus

Rezultatas N (%) (95 % PI)	**Enoksaparinas visi režimai**	**Enoksaparinas visi režimai**					**ES registruoti MMMH**
		Enoksaparinas kartą per parą	**Enoksaparinas dukart per parą**	**Enoksaparinas nuo dviejų iki vieno karto per parą**	**Enoksaparinas nuo vieno iki dviejų kartų per parą**	**Enoksaparinas Daugiau nei vienas keitimas**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE pasikartojimas	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 %)
Didelis kraujavimas (mirtinas ir nemirtinas)	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 %)
Kliniškai reikšmingi nedideli kraujavimai	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 %)
Mirtis dėl visų priežasčių	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 %)
Mirtina PE arba su kraujavimu susijusi mirtis	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 %)
*Visi duomenys su 95 % PI							

Nestabiliosios krūtinės anginos ir miokardo infarkto be ST pakilimo gydymas

Didelio daugiacentrio tyrimo metu 3 171 pacientas, į jį įtrauktas krūtinės anginos arba miokardo infarkto be Q bangos ūminės fazės metu, buvo priskirtas atsitiktinėms imtims ir kartu su acetilsalicilo rūgštimi (kartą per parą vartojama 100–325 mg doze) kas 12 valandų po oda vartojo 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio enoksaparino natrio druskos dozę arba į veną vartojo nefrakcionuotą hepariną (dozė koreguota pagal DATL). Pacientai turėjo būti gydomi ligoninėje ne trumpiau kaip 2 dienas ir ne ilgiau kaip 8 dienas (iki klinikinės stabilizacijos, revaskuliarizacijos procedūros arba išleidimo iš ligoninės). Pacientai turėjo būti stebimi iki 30 dienų. Enoksaparino natrio druska, palyginti su heparinu, reikšmingai sumažino kombinuotąją krūtinės anginos, miokardo infarkto ir mirties riziką, kuri 14-ąją dieną sumažėjo nuo 19,8 % iki 16,6 % (santykinės rizikos sumažėjimas 16,2 %). Toks kombinuotojo dažnio sumažėjimas išliko po 30 dienų (nuo 23,3 iki 19,8 %, santykinės rizikos sumažėjimas 15 %).
Reikšmingų sunkaus kraujavimo skirtumų nebuvo, tačiau kraujavimas injekcijos po oda vietoje buvo dažnesnis.

Ūminio miokardo infarkto su ST segmento pakilimu gydymas

Didelio daugiacentrio klinikinio tyrimo metu 20 479 ūminio STEMI ištikti pacientai, kuriuos buvo galima gydyti fibrinolitikais, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes ir buvo gydomi arba į veną suleidžiant vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę, iš karto po to po oda suleidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir po to kas 12 valandų po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, arba 48 valandas į veną vartojant nefrakcionuoto heparino (dozė buvo koreguojama pagal DATL). Be to, visi pacientai ne trumpiau kaip 30 dienų buvo gydomi acetilsalicilo rūgštimi. Enoksaparino natrio druskos dozavimas keistas pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir senyviems (75 metų ir vyresniems) pacientams. Enoksaparino natrio druskos injekcijos po oda buvo tęsiamos ne ilgiau kaip aštuonias dienas arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvykdavo anksčiau).
4 716 pacientų buvo atlikta perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI) (kartu su koduotu tiriamuoju vaistiniu preparatu papildomai skiriant antitrombozinį vaistinį preparatą). Vadinasi, enoksaparino natrio druskos vartojusiems pacientams PVAI buvo atliekama vartojant enoksaparino natrio druskos (nekeičiant gydymo) schema, patvirtinta ankstesnių tyrimų metu t. y. jeigu paskutinė dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus mažiau kaip 8 valandoms, papildomos dozės neleista, o jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną leista smūginė 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė.
Vartojant enoksaparino natrio druską, palyginti su nefrakcionuotu heparinu, reikšmingai sumažėjo pagrindinės kombinuotosios vertinamosios baigties (mirties nuo bet kokios priežasties arba pakartotinio miokardo infarkto) dažnis per pirmąsias 30 dienų po atsitiktinių imčių sudarymo (9,9 % enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 12,0 % nefrakcionuoto heparino grupėje), santykinė rizika sumažėjo 17 % ($p < 0,001$).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis, vertinant pagal veiksmingumo baigčių dažnį, pasireiškė po 48 valandų, kai 35 % sumažėjo pakartotinio miokardo infarkto santykinė rizika, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu ($p < 0,001$).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai buvo stabilus visose pagrindiniuose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytus pagal amžių, lytį, miokardo infarkto lokalizaciją, esantį ar nesantį cukrinį diabetą, buvusį ar nebuvusį ankstesnį miokardo infarktą, vartoto fibrinolitiko tipą ir laiką iki gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu.
Enoksaparino natrio druskos poveikis, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu, buvo statistiškai reikšmingai geresnis pacientams, kuriems perkutaninė vainikinių arterijų intervencija buvo atlikta per 30 dienų nuo atsitiktinių imčių sudarymo (santykinė rizika sumažėjo 23 %), ir pacientams, kuriems buvo skirtas tik gydymas vaistiniais preparatais (santykinė rizika sumažėjo 15 %, $p = 0,27$, vertinant sąveiką).
30-ąją dieną kombinuotosios vertinamosios baigties, t. y. mirties, pakartotinio miokardo infarkto ar intrakranijinio kraujavimo (bendrojo palankaus klinikinio poveikio vertinimas) dažnis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis ($p < 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (10,1 %), palyginti su heparino grupe (12,2 %), santykinė rizika sumažėjo 17 % gydymo enoksaparino natrio druska naudai.

Sunkaus kraujavimo dažnis 30-ąją dieną buvo reikšmingai didesnis ($p < 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (2,1 %), palyginti su heparino grupe (1,4 %). Kraujavimas iš virškinimo trakto dažniau pasireiškė enoksaparino natrio druskos grupėje (0,5 %), palyginti su heparino grupe (0,1 %), o intrakranijinio kraujavimo dažnis abiejose grupėse buvo panašus (0,8 % enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 0,7 % heparino grupėje).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai pasireiškė per pirmąsias 30 dienų ir išliko 12 mėnesių stebėjimo laikotarpiu.

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, ciroze sergantiems pacientams (B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) enoksaparino natrio druskos 4 000 TV (40 mg) dozę vartoti vartų venos trombozės profilaktikai yra saugu ir veiksminga. Būtina pastebėti, kad mokslinėje literatūroje pateikiami tyrimai gali turėti trūkumų. Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi jiems didėja kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių), be to, formalių dozės nustatymo tyrimų su ciroze sergančiais pacientais (A, B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) neatlikta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendrosios savybės

Rekomenduojamomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai po vienkartinio ir kartotinio pavartojimo į poodį ir po vienkartinio pavartojimo į veną vertinti pagal anti-Xa (daugiausia) ir anti-IIa aktyvumo plazmoje kitimą. Enoksaparino natrio druskos anti-Xa ir anti-IIa farmakokinetinio poveikio rodmenys kiekybiškai vertinti patvirtintais amidolitiniais metodais.

Absorbcija

Absoliutus po oda suleistos enoksaparino natrio druskos biologinis prieinamumas, skaičiuojant pagal anti-Xa aktyvumą, yra artimas 100 %.

Gali būti vartojamos skirtingos dozės bei formos ir taikomos skirtingos dozavimo schemos. Maksimalus anti-Xa aktyvumas plazmoje atsiranda praėjus 3–5 valandoms po injekcijos po oda ir būna maždaug 0,2, 0,4, 1 ir 1,3 anti-Xa TV/ml, po oda suleidus atitinkamai vieną 2 000 TV, 4 000 TV, 100 TV/kg kūno svorio ir 150 TV/kg kūno svorio (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg kūno svorio ir 1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Į veną suleidus smūginę 3 000 TV (30 mg) dozę ir po to iš karto pradedant po oda kas 12 valandų leisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozes, pradinis maksimalus anti-Xa aktyvumas būna 1,16 TV/ml ($n = 16$) ir vidutinė ekspozicija atitinka 88 % pusiausvyrinio lygio. Pusiausvyrinė koncentracija pasiekiama antrąją gydymo dieną.

Sveikiems savanoriams kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) ir 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozes, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo 2-ąją dieną ir vidutinis ekspozicijos santykis buvo maždaug 15 % didesnis nei būna po vienos dozės pavartojimo. Kartotinai du kartus per parą po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo laikotarpiu nuo 3 iki 4 dienos, vidutinė ekspozicija buvo maždaug 65 % didesnė nei būna po vienos dozės pavartojimo, vidutinis didžiausias ir mažiausias anti-Xa aktyvumas buvo atitinkamai maždaug 1,2 ir 0,52 TV/ml.

Injekcijos tūris ir didesnė kaip 100–200 mg/ml vaistinio preparato koncentracija įtakos farmakokinetikos parametrams sveikų savanorių organizme nedarė.
Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetika vartojant rekomenduojamas dozes yra tiesinė.
Farmakokinetiniai parametrai to paties paciento organizme ir skirtingų pacientų organizmuose svyruoja nedaug. Po oda leidžiant kartonines dozes, kaupimosi nebūna.

Suleidus enoksaparino natrio druskos po oda, anti-IIa aktyvumas plazmoje būna maždaug dešimt kartų mažesnis nei anti-Xa aktyvumas. Vidutinis didžiausias anti-IIa aktyvumas pasiekiamas po injekcijos po oda praėjus maždaug 3–4 valandoms ir būna 0,13 TV/ml ir 0,19 TV/ml, atitinkamai kartotinai du kartus per parą vartojant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir kartą per parą vartojant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Pasiskirstymas

Enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumo tariamasis pasiskirstymo tūris yra panašus į kraujo tūrį (maždaug 4,3 litro).

Biotransformacija

Daugiausia enoksaparino natrio druskos metabolizuojama kepenyse vykstant desulfacijai ir (arba) depolimerizacijai ir susidarant mažesnės molekulinės masės junginiams, kurių biologinis aktyvumas yra gerokai mažesnis.

Eliminacija

Enoksaparino natrio druskos klirensas yra mažas: į veną per 6 valandas suleidus 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę, vidutinis anti-Xa plazmos klirensas būna 0,74 l/val. Eliminacija yra vienfazė, pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 5 valandos po oda suleidus vienkartinę dozę ir 7 valandos vartojant kartotines dozes.
Maždaug 10 % veiklių fragmentų pašalinama per inkstus. Iš viso veiklių ir neveiklių fragmentų forma per inkstus pašalinama 40 % pavartotos dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės
Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, enoksaparino natrio druskos kinetikos pobūdis senyvų pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali, organizme nesiskiria nuo pobūdžio jaunesnių pacientų organizme. Vis dėlto senstant inkstų funkcija silpnėja, todėl senyvų pacientų organizme enoksaparino natrio druskos eliminacija gali būti lėtesnė (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija
Tyrimo, kuriame dalyvavę progresavusia ciroze sergantys pacientai buvo gydomi kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, metu maksimalaus anti-Xa aktyvumo sumažėjimas buvo susijęs su kepenų funkcijos sutrikimo pasunkėjimu (vertinant pagal *Child-Pugh* skalę). Toks pablogėjimas daugiausia buvo susijęs su ATIII kiekio sumažėjimu, sukeltu ATIII sintezės sumažėjimu pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme.

Sutrikusi inkstų funkcija
Nustatyta tiesinė priklausomybė tarp anti-Xa plazmos klirenso ir kreatinino klirenso esant pusiausvyrinei koncentracijai, tai rodo enoksaparino natrio druskos klirenso mažėjimą silpnėjant inkstų funkcijai. Jeigu yra lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, anti-Xa ekspozicija, apskaičiuota pagal plotą po koncentracijos kreive (AUC), esant pusiauvyrinei koncentracijai, nežymiai padidėja. Jeigu yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, AUC (esant pusiauvyrinei koncentracijai) padidėja reikšmingai (vidutiniškai 65 %) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Hemodializė
Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai yra panašūs į nustatytus kontrolinėje populiacijoje, tačiau po vienkartinės 25 TV, 50 TV ar 100 TV/kg kūno svorio (0,25 mg, 0,50 mg ar 1 mg/kg kūno svorio) dozės suleidimo į veną AUC buvo du kartus didesnis, palyginti su kontroliniais rodmenimis.

Kūno svoris
Nutukusiems sveikiems savanoriams (KMI – 30–48 kg/m^2) kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę, nustatytas nežymiai didesnis vidutinis anti-Xa aktyvumo AUC (esant pusiausvyrinei koncentracijai), palyginti su nenutukusiais kontrolinės grupės asmenims, tačiau didžiausias anti-Xa aktyvumas plazmoje nepadidėjo. Vaistinį preparatą leidžiant po oda nutukusiems pacientams, pagal kūno svorį koreguotas klirensas būna mažesnis.

Po oda leidžiant pagal kūno svorį nekoreguotą enoksaparino natrio druskos dozę, po vienkartinės 4 000 TV (40 mg) dozės pavartojimo po oda anti-Xa ekspozicija buvo 52 % didesnė mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir 27 % didesnė mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg), palyginti su normalaus kūno svorio kontrolinių tiriamųjų rodmenimis (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetinė sąveika

Farmakokinetinės sąveikos tarp kartu vartojamų enoksaparino natrio druskos ir trombolitikų nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

13 savaičių trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei šunimis (po oda buvo leidžiama 15 mg/kg kūno svorio paros dozė) ir 26 savaites trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei beždžionėmis (po oda bei į veną buvo leidžiama 10 mg/kg kūno svorio paros dozė) metu enoksaparino natrio druskos nepageidaujamų reakcijų, išskyrus koaguliacijos slopinimą, nepasireiškė.

Enoksaparino natrio druska nesukėlė mutageninio poveikio tyrimų *in vitro* (įskaitant Ames tyrimą ir pelių limfominių ląstelių mutacijos perdavimo tyrimą) metu bei klastogeninio poveikio žmonių limfocitų chromosomų aberacijos tyrimo *in vitro* ir žiurkių kaulų čiulpų chromosomų aberacijos tyrimo *in vivo* metu.

Tyrimų su vaikingomis žiurkių ir triušių patelėmis metu po oda leidžiama iki 30 mg/kg kūno svorio enoksaparino natrio druskos paros dozė teratogeninio poveikio ar toksinio poveikio vaisiui nesukėlė. Po oda vartota enoksaparino natrio druska (paros dozės iki 20 mg/kg kūno svorio) poveikio žiurkių patinų bei patelių vaisingumui bei dauginimosi funkcijai nesukėlė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Injekcija po oda

Inhixa negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

Smūginė injekcija (boliusas) į veną tik ūminio MISSTP atvejais

Enoksaparino natrio druską galima saugiai vartoti kartu su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu (žr. 4.2 skyrių).

6.3 Tinkamumo laikas

Užpildytas švirkštas

3 metai

Vaistinis preparatas, praskiestas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu.

8 valandos

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,6 ml tirpalo:
- skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo graduotame švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir oranžinės spalvos polipropileno stūmoklio koteliu. Švirkštai gali papildomai turėti įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo, arba rankines adatos apsaugas; arba
- skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo graduotame švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir balta polikarbonato stūmoklio koteliu. Švirkštai gali papildomai turėti *UltraSafe Passive* įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo.

Pakuotėje yra:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 arba 50 užpildytų švirkštų
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 arba 50 užpildytų švirkštų su adatos apsaugos
- 6, 10, 12, 20, 24 arba 50 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
- 2 arba 10 užpildytų švirkštų su *Ultrasafe Passive* adatos apsaugos

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

VARTOJIMO INSTRUKCIJOS: UŽPILDYTI ŠVIRKŠTAI

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą be adatos apsaugos įtaiso

Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kur ketinate leisti vaistinio preparato. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*

1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.

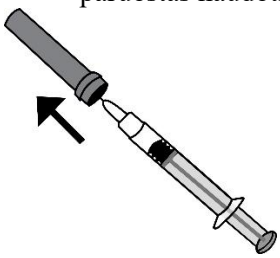
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.

3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.

5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

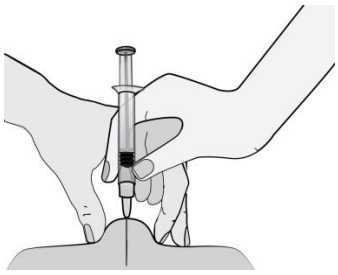


Prieš atlikdami injekciją **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



8) Nykščiu paspauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą.



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą su adatos apsaugos įtaisu

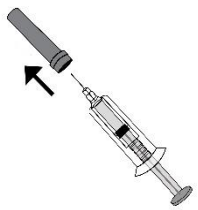
Jūsų užpildytas švirkštas turi prijungtą adatos apsaugos įtaisą, kuris skirtas apsaugoti nuo sužeidimo adata.
Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kurioje pilvo pusėje ketinate daryti injekciją. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*
1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.
3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.
5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

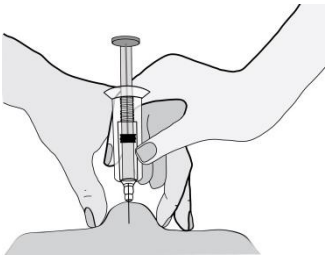


Prieš atlikdami injekciją, **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

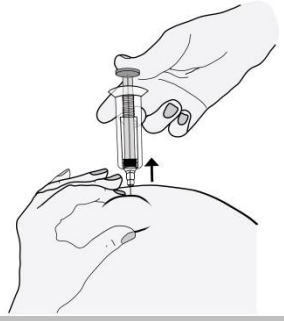
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



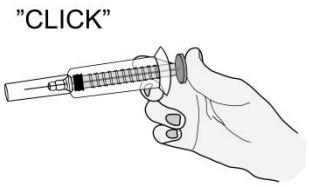
8) Nykščiu paspauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą. Neatleiskite stūmoklio!



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Stipriai paspauskite švirkšto stūmoklį. Adatos apsauga, kuri turi plastmasinio cilindro formą, automatiškai persistums ant adatos ir visiškai ją uždengs.



11) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą su *UltraSafe Passive* adatos apsaugos įtaisu

Jūsų užpildytas švirkštas turi prijungtą *UltraSafe Passive* adatos apsaugos įtaisą, kuris skirtas apsaugoti nuo sužeidimo adata.
Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kurioje pilvo pusėje ketinate atlikti injekciją. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*
1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.
3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.
5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

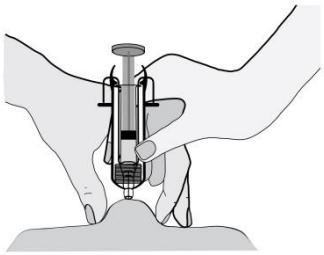


Prieš atlikdami injekciją **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

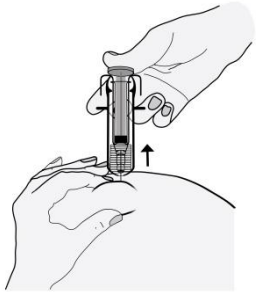
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



8) Nykščiu paspauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą. Neatleiskite stūmoklio!



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Paleiskite stūmoklį ir leiskite švirkštui judėti aukštyn tol, kol visa adata bus apsaugota ir užsifiksuos vietoje.



11) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą su rankiniu adatos apsaugos įtaisu

Jūsų užpildytas švirkštas turi prijungtą rankinį adatos apsaugos įtaisą, kuris skirtas apsaugoti nuo sužeidimo adata.
Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.

- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kurioje pilvo pusėje ketinate atlikti injekciją. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*

1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.

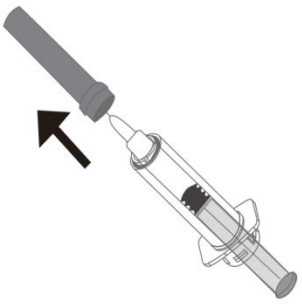
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.

3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.

5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

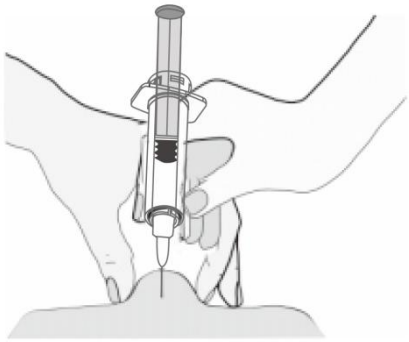


Prieš atlikdami injekciją, **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

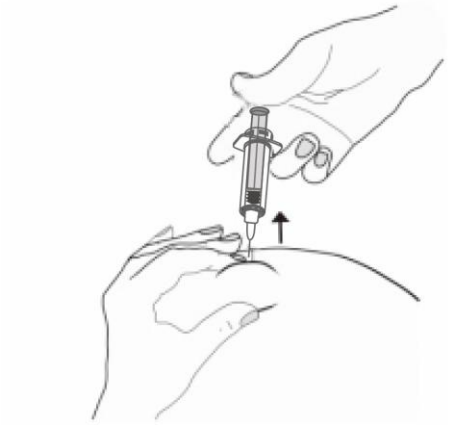
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



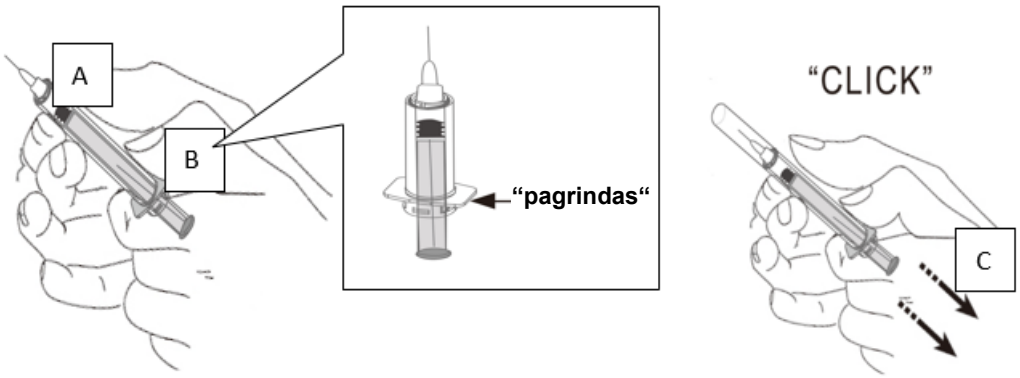
8) Nykščiu paspauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą. Neatleiskite stūmoklio!



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Tvirtai laikykite švirkšto mėgintuvėlį viena ranka (A). Kita ranka laikykite pagrindą, švirkšto „sparnus“ (B) ir traukite pagrindą, kol išgirsite spragtelėjimą (C). Dabar panaudota adata yra visiškai apsaugota.



11) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2016 m. rugsėjo 15 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2021 rugpjūčio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 8000 TV (80 mg)/0,8 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

10 000 TV/ml (100 mg/ml) injekcinis tirpalas

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 8 000 anti-Xa TV (atitinkamai 80 mg) enoksaparino natrio druskos (*enoxaparinum natricum*) 0,8 ml injekcinio vandens.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

Enoksaparino natrio druska yra biologinė medžiaga, gaminama atliekant iš kiaulių žarnų gleivinės gauto heparino benzilo esterio šarminę depolimerizaciją.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte (injekcija).

Skaidrus bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Inhixa skirtas vartoti suaugusiesiems toliau nurodytais atvejais.

- Venų tromboembolijos profilaktikai vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams, ypač jeigu atliekamos ortopedinės arba bendrosios chirurgijos, įskaitant onkologinę, operacijos.
- Venų tromboembolijos profilaktikai terapiniams pacientams, kurie serga ūmine liga (pvz., ūminiu širdies nepakankamumu, ūminiu kvėpavimo nepakankamumu, sunkia infekcine arba reumatine liga), jeigu gebėjimas judėti yra apribotas ir yra padidėjusi venų tromboembolijos rizika.
- Giliųjų venų trombozei (GVT) ir plaučių embolijai (PE) gydyti, išskyrus atvejus, kai tikėtina, kad PE gydyti prireiks trombolizinės terapijos arba chirurginio gydymo.
- Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinis gydymas ir jų pasikartojimo prevencija aktyviu vėžiu sergantiems pacientams.
- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu.
- Esant ūminiam koronariniam sindromui:
  - Nestabiliajai krūtinės anginai ir miokardo infarktui be ST segmento pakilimo (*non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) gydyti, derinyje su per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi.
  - Ūminiam miokardo infarktui su ST segmento pakilimu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) gydyti, įskaitant pacientus, kurie bus gydomi tik vaistiniais preparatais ar kuriems vėliau bus atliekama perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Venų tromboembolijos profilaktika vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams
Individualią tromboembolijos riziką galima nustatyti naudojant validuotą rizikos stratifikavimo modelį.

- Pacientams, kuriems yra vidutinė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 2 000 TV (20 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą. Įrodyta, kad gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze pradėjimas prieš operaciją (iki operacijos likus 2 valandoms) yra veiksmingas ir saugus, atliekant vidutinės rizikos operaciją.
  Vidutinės rizikos pacientams gydymą enoksaparino natrio druska reikia tęsti ne trumpiau kaip 7–10 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Profilaktiką reikia tęsti tol, kol paciento gebėjimas judėti nebebus reikšmingai sumažėjęs.
- Pacientams, kuriems yra didelė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą, gydymą rekomenduojama pradėti likus 12 valandų iki operacijos. Jeigu profilaktiką reikia pradėti anksčiau nei likus 12 valandų iki operacijos (pvz., didelės rizikos pacientams, laukiantiems atidėtos ortopedinės operacijos), paskutinė injekcija turi būti atlikta likus ne daugiau kaip 12 valandų iki operacijos, profilaktika turi būti pratęsta po operacijos praėjus 12 valandų.
  - Jeigu atliekama didelė ortopedinė operacija, rekomenduojama ilgesnė trombozės profilaktika iki 5 savaičių.
  - Jeigu atliekama pilvo ar dubens srities onkologinė operacija, pacientams, kuriems yra didelė venų tromboembolijos (VTE) rizika, rekomenduojama pailginta trombozės profilaktika iki 4 savaičių.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams pacientams
Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą.
Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas mažiausiai 6–14 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Ilgesnio kaip 14 dienų gydymo nauda nenustatyta.

GVT ir PE gydymas
Enoksaparino natrio druska gali būti leidžiama po oda kartą per parą (150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio)) arba du kartus per parą (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio)). Dozavimo schemą gydytojas turi pasirinkti remdamasis individualiu vertinimu, įskaitant tromboembolijos rizikos ir kraujavimo rizikos įvertinimą. 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozė, vartojama kartą per parą, skiriama pacientams, kuriems nėra komplikacijų ir kuriems VTE pasikartojimo rizika yra maža. Du kartus per parą vartojama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė yra skiriama visiems kitiems pacientams, pvz., nutukusiems, sergantiems simptomine PE, vėžiu, pasikartojančia VTE arba proksimaline (klubinės venos [*v. iliaca*]) tromboze.

Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas vidutiniškai 10 dienų. Kai reikia, turi būti pradedami vartoti geriamieji antikoaguliantai (žr. „Gydymo enoksaparino natrio druskos ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą“ 4.2 skyriaus pabaigoje).

Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinio gydymo ir jų pasikartojimo prevencijos pacientams, sergantiems aktyviu vėžiu atveju, gydytojai turi atidžiai įvertinti kiekvieno paciento individualią tromboembolijos ir kraujavimo riziką.
Rekomenduojama dozė yra 100 TV/kg (1 mg/kg), suleidžiama po oda du kartus per parą 5-10 dienų, po to iki 6 mėnesių po 150 TV/kg (1,5 mg/kg) vieną kartą per parą suleidžiama po oda. Nuolatinio gydymo antikoaguliantais naudą reikia iš naujo įvertinta po 6 gydymo mėnesių.

Trombų susidarymo profilaktika hemodializės metu
Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio).
Jeigu yra didelė kraujavimo rizika, dozę reikia mažinti iki 50 TV/kg (0,5 mg/kg), jeigu yra dviguba kraujagyslinė prieiga, arba iki 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio), jeigu yra viena kraujagyslinė prieiga.

Hemodializės metu enoksaparino natrio druską reikia leisti į arterinę apytakos atšaką dializės pradžioje. Tokios dozės poveikio paprastai pakanka 4 valandų procedūrai, tačiau jeigu randama fibrino

žiedų, pvz., kai dializė užtrunka ilgiau nei įprasta, galima suleisti papildomą 50–100 TV/kg kūno svorio (0,5–1 mg/kg kūno svorio) dozę.

Duomenų apie enoksaparino natrio druskos vartojimą gydymui arba profilaktikai hemodializės metu nėra.

Ūminis koronarinis sindromas: nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI bei ūminio STEMI gydymas

- Gydant nestabiliąją krūtinės anginą ir NSTEMI rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio), ji leidžiama po oda kas 12 valandų, kartu skiriant ir antitrombocitinį gydymą. Gydymą būtina tęsti ne mažiau kaip 2 dienas ir iki tol, kol stabilizuosis klinikinė būklė, įprastinė gydymo trukmė yra 2–8 dienos.
  Acetilsalicilo rūgštį rekomenduojama vartoti visiems pacientams, jeigu nėra kontraindikacijų; pradinė įsotinamoji dozė yra 150–300 mg (acetilsalicilo rūgštimi negydytiems pacientams), palaikomoji ilgai vartojama paros dozė yra 75–325 mg, neatsižvelgiant į gydymo strategiją.

- Gydant ūminį STEMI rekomenduojama į veną suleisti vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę ir po oda suleisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę. Po to kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 10 000 TV (100 mg)). Kartu būtina skirti tinkamą antitrombocitinį gydymą, pvz., per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi (po 75–325 mg kartą per parą), jeigu nėra kontraindikacijų. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 8 dienos arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvyks anksčiau). Jeigu kartu vartojama trombolitikų (fibrinui specifinių ar nespecifinių), enoksaparino natrio druską reikia suleisti laikotarpiu 15 minučių iki ir 30 minučių po gydymo fibrinolitikais pradžios.
  - Apie dozavimą ≥ 75 metų pacientams žr. poskyrį „Senyviems pacientams“.
  - Jeigu pacientams, kuriems atliekama PVAI, paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda buvo suleista likus mažiau kaip 8 valandoms iki baliono išpūtimo, papildomos dozės leisti nereikia. Jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną reikia suleisti smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija
Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti.

Senyviems pacientams
Visoms indikacijoms, išskyrus STEMI, dozės senyviems pacientams mažinti nereikia, nebent yra sutrikusi inkstų funkcija (žr. toliau esantį poskyrį „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyrių).
Gydant ūminį STEMI, senyviems ≥ 75 metų pacientams negalima leisti pradinės smūginės dozės į veną. Iš pradžių kas 12 valandų po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 7 500 TV (75 mg), vėliau po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė). Informacijos apie dozavimą senyviems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pateikiama toliau esančiame poskyryje „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyriuje.

Sutrikusi kepenų funkcija
Duomenų apie pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra nedaug (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius), todėl gydant tokius pacientus būtinas atsargumas (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)
Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas
Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.

Dozavimo lentelė pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–30 ml/min.).

Indikacija	Dozavimo schema
Venų tromboembolijos profilaktika	2 000 TV (20 mg) po oda kartą per parą
GVT ir PE gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Ūminio STEMI gydymas (jaunesniems kaip 75 metų pacientams)	1 x 3 000 TV (30 mg) smūginė dozė į veną ir 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas
Ūminio STEMI gydymas (vyresniems kaip 75 metų pacientams)	Smūginė dozė į veną neleidžiama, 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas

Rekomenduojamas dozės koregavimas netaikomas hemodializės indikacijai.

Vidutinio sunkumo ir lengvas inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) ir lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama, tačiau patariama atidžiai stebėti klinikinę būklę.

Vartojimo metodas

Inhixa nėra skirtas leisti į raumenis, todėl neturėtų būti vartojamas šiuo būdu.

Venų tromboembolijos profilaktikai po operacijos, GVT ir PE gydymui, išplėstiniam GVT ir PE gydymui aktyviu vėžiu sergantiems pacientams, nestabiliosios krūtinės anginos bei NSTEMI gydymui enoksaparino natrio druska turi būti leidžiama po oda.

- Ūminio STEMI gydymas pradedamas viena smūgine į veną suleidžiama doze, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.
- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu enoksaparino natrio druskos leidžiama į dializės apytakos arterinę atšaką.

Vienkartiniai užpildyti švirkštai yra paruošti nedelsiant vartoti.

Jeigu naudojamos ampulės ar daugiadoziai flakonai, siekiant užtikrinti tikslaus vaistinio preparato kiekio įtraukimą, rekomenduojama naudoti tuberkulino arba ekvivalentiškus švirkštus.

Injekcijos po oda metodas

Injekciją geriausia atlikti gulinčiam pacientui. Enoksaparino natrio druska leidžiama giliai po oda.

Naudojant užpildytus švirkštus, prieš injekciją oro burbuliukų išstumti iš švirkšto nereikia, kad nebūtų prarasta vaistinio preparato. Jeigu injekuojamą vaistinio preparato kiekį reikia koreguoti pagal paciento kūno svorį, reikia naudoti graduotus užpildytus švirkštus ir perteklių išstumti prieš suleidžiant vaistinį preparatą. Reikia žinoti, kad kai kuriais atvejais tikslios dozės dėl švirkšto gradavimo pasiekti neįmanoma, todėl tokiais atvejais tūrį reikia suapvalinti iki artimiausios gradavimo padalos.

Reikia leisti pakaitomis į kairiąją ir dešiniąją priekinę arba užpakalinę šoninę pilvo sienos sritį.

Visą adatą reikia statmenai įsmeigti į švelniai nykščiu ir smiliumi suimtą odos klostę. Odos klostės negalima atleisti tol, kol injekcija nebus užbaigta. Po vaistinio preparato suleidimo injekcijos vietos trinti negalima.

Pastaba, susijusi su užpildytais švirkštais, turinčiais automatinę saugumo sistemą: saugumo sistema suaktyvinama injekcijos pabaigoje (žr. 6.6 skyriuje pateikiamas instrukcijas).

Jeigu pacientas injekciją atlieka pats, jam būtina nurodyti laikytis instrukcijų, pateikiamų šio vaistinio preparato pakuotėje esančiame pacientui skirtame pakuotės lapelyje.

Smūginės dozės injekcija į veną (tik ūminio STEMI indikacijai)

Ūminio STEMI gydymas pradedamas vienos smūginės dozės injekcija į veną, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.
Injekcijai į veną galima naudoti daugiadozį flakoną arba užpildytą švirkštą.
Enoksaparino natrio druską reikia leisti per intraveninę sistemą. Jos negalima maišyti ar vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais. Siekiant išvengti galimo enoksaparino natrio druskos susimaišymo su kitais vaistiniais preparatais, pasirinktą intraveninę sistemą būtina praplauti pakankamu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba 5% gliukozės injekciniame vandenyje kiekiu prieš enoksaparino natrio druskos smūginės dozės leidimą į veną ir po to, kad būtų išvalyta vaistinio preparato leidimo jungtis.
Enoksaparino natrio druską galima saugiai vartoti kartu su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu.

Pradinė smūginė 3 000 TV (30 mg) dozė
Pradinei smūginei 3 000 TV (30 mg) dozei suleisti reikia naudoti enoksaparino natrio druskos graduotą užpildytą švirkštą: reikia išstumti perteklinį tūrį, kad švirkšte liktų tik 3 000 TV (30 mg). Tada 3 000 TV (30 mg) dozę galima tiesiogiai leisti į intraveninę sistemą.

Papildoma smūginė dozė PVAI atveju, jeigu paskutinė dozė po oda suleista likus daugiau nei 8 valandoms iki baliono išpūtimo
Jeigu pacientui atliekama PVAI ir paskutinė dozė po oda buvo suleista likus daugiau nei 8 valandoms iki baliono išpūtimo, reikia į veną suleisti papildomą smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) dozę.

Siekiant užtikrinti, kad būtų suleistas tikslus mažas tūris, vaistinį preparatą rekomenduojama atskiesti iki 300 TV/ml (3 mg/ml).
Norint gauti 300 TV/ml (3 mg/ml) tirpalą, naudojant 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos užpildytą švirkštą, rekomenduojama naudoti 50 ml infuzijų maišelį (t. y. natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalą) kaip nurodyta toliau.
Švirkštu iš infuzijų maišelio ištraukiama 30 ml skysčio ir jis išpilamas. Visas 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos užpildyto švirkšto turinys suleidžiamas į maišelyje likusius 20 ml. Maišelio turinys švelniai sumaišomas. Švirkštu įtraukiamas reikiamas praskiesto tirpalo tūris ir suleidžiamas į intraveninę sistemą.

Pabaigus skiedimą, tūrį, kurį reikia injekuoti, galima apskaičiuoti pagal formulę [praskiesto tirpalo tūris (ml) = paciento kūno svoris (kg) x 0,1] arba naudojant toliau esančią lentelę. Praskiestą tirpalą rekomenduojama paruošti prieš pat vartojimą.

Per intraveninę sistemą suleidžiamas tūris po skiedimo užbaigimo, esant 300 TV (3 mg)/ml koncentracijai

Kūno svoris	**Reikiama dozė 30 TV/kg (0,3 mg/kg)**	**Injekuojamas tūris, kai praskiesta iki galutinės 300 TV (3 mg)/ml koncentracijos**	
[kg]	**TV**	**[mg]**	**[ml]**
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injekcija į arterinę atšaką

Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu vaistinis preparatas leidžiamas į dializės apytakos arterinę atšaką.

Gydymo enoksaparino natrio druska ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą

Gydymo enoksaparino natrio druska ir vitamino K antagonistais (VKA) keitimas vienas į kitą
Būtina sustiprinti klinikinės būklės ir laboratorinių tyrimų rodmenų [protrombino laiko, išreikšto kaip tarptautinis normalizuotas santykis (TNS)] stebėjimą, kad būtų stebimas VKA poveikis.
Maksimalus VKA poveikis pasireiškia po tam tikro laikotarpio, todėl gydymą stabilia enoksaparino natrio druskos doze būtina tęsti pakankamą laikotarpį, kol TNS taps palaikomas norimose terapinėse ribose (tai turi būti patvirtinta dviem iš eilės atliktais tyrimais).
VKA vartojantiems pacientams jų vartojimą reikia nutraukti ir pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę suleisti po to, kai TNS tampa mažesnis nei terapinė riba.

Gydymo enoksaparino natrio druska ir tiesioginiais geriamaisiais antikoaguliantais (TGA) keitimas vienas į kitą
Enoksaparino natrio druska gydomiems pacientams jo vartojimą nutraukti ir pradėti vartoti TGA reikia likus 0–2 valandoms iki laiko, kai reikia suleisti kitą enoksaparino natrio druskos dozę (reikia remtis TGA preparato charakteristikų santrauka).
TGA gydomiems pacientams pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę reikia suleisti tuo metu, kai reikia vartoti kitą TGA dozę.

Vartojimas atliekant spinalinę ir epidurinę anesteziją ar juosmeninę punkciją

Jeigu gydytojas nusprendžia suleisti antikoaguliantą, kai atliekama epidurinė ar spinalinė anestezija arba juosmeninė punkcija, rekomenduojama atidžiai stebėti neurologinę būklę, kadangi yra hematomos nugaros smegenyse ir (ar) smegenų kamiene susidarymo rizika (žr. 4.4 skyrių).

- *Dozės, vartojamos profilaktikai*

Būtinas mažiausiai 12 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos profilaktinės dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo.
Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 12 valandų pertrauka.
Jeigu kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., reikia apsvarstyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 24 valandų reikalingumą.
Pradėti gydymą 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze likus 2 valandoms iki operacijos yra nesuderinama su neuroaksialine anestezija.

- *Dozės, vartojamos gydymui*

Būtinas mažiausiai 24 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos gydomosios dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).
Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 24 valandų pertrauka.
Jeigu kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., reikia apsvarstyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 48 valandų reikalingumą.
Pacientams, kurie enoksaparino natrio druskos vartoja du kartus per parą (t. y. po 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą arba 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) turi praleisti antrą enoksaparino natrio druskos dozę, kad būtų pakankama pertrauka prieš kateterio įkišimą ar ištraukimą.

Anti-Xa faktoriaus koncentracija šiais laiko taškais išlieka išmatuojama ir garantijų, kad, kateterį įkišus ar ištraukus po nurodyto laikotarpio, neatsiras hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, nėra.
Panašiai rekomenduojama enoksaparino natrio druskos nevartoti mažiausiai 4 valandas po spinalinės ar epidurinės punkcijos arba kateterio ištraukimo. Toks laikotarpis turi būti paremtas naudos ir rizikos įvertinimu, atsižvelgiant ir į trombozės riziką, ir į kraujavimo, susijusio su procedūra bei paciento rizikos veiksniais, riziką.

4.3 Kontraindikacijos

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti toliau išvardytais atvejais.

- Padidėjęs jautrumas enoksaparino natrio druskai, heparinui ar jo dariniams, įskaitant mažos molekulinės masės heparinus (MMMH), arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvusi su imuniniais mechanizmais susijusi heparino sukelta trombocitopenija (HST) arba antikūnų buvimas kraujyje (taip pat žr. 4.4 skyrių).
- Aktyvus kliniškai reikšmingas kraujavimas ir būklė, kai yra didelė kraujavimo rizika, įskaitant neseniai ištikusį hemoraginį insultą, virškinimo trakto opą, piktybinį naviką (jeigu yra didelė rizika, kad iš jo užkraujuos), neseniai atliktą galvos ar nugaros smegenų arba akių operaciją, patvirtintus ar įtariamus stemplės varikozinius mazgus, arterines-veninės malformacijas, kraujagyslių aneurizmas arba sunkius nugaros ar galvos smegenų kraujagyslių sutrikimus.
- Spinalinė ar epidurinė arba regioninė anestezija, jeigu enoksaparino natrio druskos vartota gydomosiomis dozėmis paskutiniųjų 24 valandų laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

MMMH yra biologiniai vaistiniai preparatai. Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Bendroji informacija

Enoksaparino natrio druskos negalima tiesiogiai (ta pačia doze vienetais) keisti į kitus MMMH, o jų − į enoksaparino natrio druską, kadangi skiriasi šių vaistinių preparatų gamybos procesas, molekulinė masė, specifinis anti-Xa ir anti-IIa aktyvumas, vienetai, dozė, klinikinis veiksmingumas ir saugumas. Dėl šių priežasčių skiriasi jų farmakokinetika ir su tuo susijęs biologinis aktyvumas (pvz., antitrombininis aktyvumas, sąveika su trombocitais). Dėl to būtina atkreipti ypatingą dėmesį į kiekvieno patentinio vaistinio preparato vartojimo instrukciją ir ją tiksliai vykdyti.

Buvusi HST (> 100 dienų laikotarpiu)

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti pacientams, kuriems paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvo su imuniniais mechanizmais susijusi HST arba kraujyje yra antikūnų (žr. 4.3 skyrių). Antikūnų kraujyje gali išlikti kelerius metus.
Enoksaparino natrio druskos būtina ypač atsargiai vartoti pacientams, kuriems buvo pasireiškusi heparino sukelta trombocitopenija (prieš > 100 dienų) ir kurių kraujyje nėra antikūnų. Tokiais atvejais sprendimas dėl enoksaparino natrio druskos vartojimo turi būti priimtas tik atidžiai įvertinus naudą ir riziką bei apsvarsčius gydymo ne heparino dariniais (pvz., danaparoido natrio druska ar lepirudinu) galimybę.

Trombocitų skaičiaus stebėjimas

Vėžiu sergančių pacientų, kurių trombocitų kiekis yra mažesnis nei 80 G/l, gydymo antikoaguliantais paskyrimą būtina apsvarstyti kiekvienu konkrečiu atveju ir rekomenduojama atidžiai stebėti tokius pacientus.

Vartojant MMMH, yra su antikūnais susijusios HST pasireiškimo rizika. Trombocitopenija paprastai pasireiškia laikotarpiu nuo 5 iki 21 enoksaparino natrio druskos vartojimo dienos.
HST rizika yra didesnė pooperaciniams pacientams, dažniausiai ji pasireiškia po širdies operacijų ir vėžiu sergantiems pacientams.
Dėl to trombocitų skaičių rekomenduojama tirti prieš pradedant gydymą enoksaparino natrio druska ir vėliau reguliariai jo metu.
Jeigu yra HST rodančių klinikinių simptomų (bet koks naujas arterijų ir (arba) venų tromboembolijos epizodas, bet koks skausmingas odos pažeidimas injekcijos vietoje, bet kokia alerginė ar anafilaktoidinė reakcija gydymo metu), būtina ištirti trombocitų skaičių. Pacientai turi žinoti, kad gali atsirasti tokių simptomų, ir tokiu atveju informuoti savo šeimos gydytoją.
Patvirtinus reikšmingą trombocitų skaičiaus sumažėjimą (30–50 %, palyginti su pradiniu rodmeniu), reikia nedelsiant nutraukti gydymą enoksaparino natrio druska ir pradėti taikyti kitą gydymą ne heparinų tipo antikoaguliantais.

Kraujavimas

Kaip ir vartojant kitų antikoaguliantų, kraujavimas gali prasidėti bet kurioje kūno vietoje. Prasidėjus kraujavimui, reikia išsiaiškinti jo vietą ir pradėti atitinkamai gydyti.
Enoksaparino natrio druskos, kaip ir bet kokio kito antikoagulianto, reikia vartoti atsargiai, kai yra būklė, kurios metu padidėja kraujavimo pavojus, pvz.:

- sutrikusi hemostazė;
- buvusi pepsinė opa;
- neseniai ištikęs išeminis insultas;
- sunki arterinė hipertenzija;
- neseniai pasireiškusi diabetinė retinopatija;
- neurochirurginė ar oftalmologinė operacija;
- kartu vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Laboratoriniai tyrimai

Vartojant dozes, skirtas venų tromboembolijos profilaktikai, enoksaparino natrio druska nedaro reikšmingos įtakos kraujavimo laikui ir bendrų kraujo krešėjimo tyrimų rodmenims bei neveikia trombocitų agregacijos ar fibrinogeno jungimosi prie trombocitų.
Vartojant didesnes dozes, gali pailgėti dalinis aktyvintasis tromboplastino laikas (DATL) ir aktyvintasis krešėjimo laikas (AKL). DATL ir AKL pailgėjimo ryšys su enoksaparino natrio druskos antitrombroziniu poveikiu nėra tiesinis, todėl minėti tyrimai nėra tinkami ir patikimi enoksaparino natrio druskos poveikiui stebėti.

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija negali būti atliekamos 24 valandų laikotarpiu po terapinės enoksaparino natrio druskos dozės pavartojimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).
Aprašyta atvejų, kai pacientams, kuriems kartu buvo skiriama enoksaparino natrio druskos ir atliekama spinalinė ar epidurinė anestezija, atsirado hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, sukėlusi ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių. Tokie reiškiniai yra reti, kai kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) arba mažesnė enoksaparino natrio druskos dozė. Tokio poveikio rizika yra didesnė, jeigu naudojami pooperaciniai ilgalaikiai epiduriniai kateteriai, kartu vartojama kitų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų, pvz., nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU), atliekama traumuojanti ar kartotina epidurinė ar spinalinė punkcija arba pacientui jau buvo operuotas stuburas, arba jis yra deformuotas.

Jeigu sukeliama epidurinė ar spinalinė anestezija (analgezija) arba atliekama juosmeninė punkcija, norint sumažinti su enoksaparino natrio druskos vartojimu susijusio kraujavimo riziką, reikia atsižvelgti į enoksaparino natrio druskos farmakokinetiką (žr. 5.2 skyrių). Įkišti ir ištraukti epidurinį kateterį ar atlikti juosmeninę punkciją geriausiai tada, kai enoksaparino natrio druskos antikoaguliacinis poveikis yra silpnas; vis dėlto tikslus laikotarpis, per kurį antikoaguliacinis poveikis kiekvienam pacientui tampa pakankamai silpnas, nėra žinomas. Jeigu paciento kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., į tai būtina atsižvelgti, kadangi enoksaparino natrio druskos eliminacija gali pailgėti (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu gydytojas nusprendžia pacientui, kuriam sukeliama epidurinė arba spinalinė anestezija (analgezija) ar atliekama juosmeninė punkcija, skirti antikoaguliantų, būtina dažnai tirti, ar neatsiranda bet kokių neurologinių sutrikimų požymių ar simptomų, pvz., skausmo nugaros vidurinėje linijoje, sensorinio ir motorinio deficito (kojų tirpimo ar silpnumo), žarnyno ir (arba) šlapimo pūslės disfunkcijos. Pacientą reikia perspėti, kad, pastebėjęs bet kurį iš paminėtų požymių ar simptomų, jis nedelsdamas apie tai informuotų gydytoją. Įtarus, kad atsirado spinalinės hematomos požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nustatyti diagnozę ir pradėti gydymą; būtina apsvarstyti nugaros smegenų dekompresijos reikalingumą, nors toks gydymas gali ir nepadėti išvengti neurologinio pažeidimo ar jį pašalinti.

Odos nekrozė / odos vaskulitas

Gauta pranešimų apie odos nekrozę ir odos vaskulitą vartojant MMMH, tokiu atveju būtina nedelsiant nutraukti gydymą.

Perkutaninės vainikinių arterijų revaskuliarizacijos procedūros

Siekiant sumažinti kraujavimo riziką po kraujagyslių instrumentinių procedūrų gydant nestabiliąją krūtinės anginą, NSTEMI ir ūminį STEMI, reikia tiksliai laikytis rekomenduojamų pertraukų tarp enoksaparino natrio druskos dozių leidimo. Svarbu pasiekti, kad po PVAI nekraujuotų iš punkcijos vietos. Jeigu naudojama punkcijos vietą užsandarinanti priemonė, įmovą galima ištraukti iš karto. Jeigu punkcijos vieta užspaudžiama rankiniu būdu, įmovą galima pašalinti praėjus 6 valandoms nuo paskutinės enoksaparino natrio druskos injekcijos į veną ar po oda. Jeigu gydymas enoksaparino natrio druska tęsiamas įmovą ištraukus, kita enoksaparino natrio druskos dozė leidžiama ne anksčiau kaip po 6–8 valandų. Reikia stebėti, ar nėra kraujavimo arba hematomos susidarymo požymių procedūros vietoje.

Ūminis infekcinis endokarditas

Heparino paprastai nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie serga ūminiu infekciniu endokarditu, kadangi kyla kraujavimo į smegenis rizika. Jeigu manoma, kad toks gydymas neabejotinai būtinas, sprendimą būtina priimti tik atidžiai įvertinus individualią naudą ir riziką.

Protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo trombozės profilaktikai tyrimų su pacientais, kuriems protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai, neatlikta. Buvo pavienių protezuotų širdies vožtuvų trombozės atvejų pacientams, kurie turėjo protezuotų mechaninių širdies vožtuvų ir trombozės profilaktikai vartojo enoksaparino natrio druskos. Tokių atvejų vertinimą apsunkina kiti buvę rizikos veiksniai, įskaitant kitas ligas, ir nepakankami klinikiniai duomenys. Kai kuriais iš šių atvejų pacientės buvo nėščios moterys ir trombozė sukėlė moters bei vaisiaus mirtį.

Nėščios moterys, turinčios protezuotų mechaninių širdies vožtuvų

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo tromboembolijos profilaktikai tyrimų su nėščiomis moterimis, turinčiomis mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, neatlikta. Klinikinio tyrimo metu nėščios moterys, turinčios mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, vartojo enoksaparino natrio druskos (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) tromboembolijos profilaktikai. 2 iš 8 moterų susidarė kraujo krešulių, užkimšusių vožtuvus bei sukėlusių moters ir vaisiaus mirtį. Po enoksaparino natrio druskos pateikimo į rinką gauta pavienių pranešimų apie protezuotų mechaninių širdies vožtuvų trombozę nėščioms moterims, enoksaparino natrio druskos vartojusioms tromboembolijos profilaktikai. Tromboembolijos rizika gali būti didesnė nėščioms moterims, turinčioms protezuotų mechaninių širdies vožtuvų.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams, vartojantiems enoksaparino natrio druskos profilaktinėmis dozėmis, kraujavimo rizikos padidėjimo nepastebėta. Vis dėlto senyviems pacientams (ypač 80 metų ir vyresniems) didesnė kraujavimo komplikacijų pasireiškimo rizika gali būti vartojant terapines dozes. Rekomenduojamas atidus klinikinis stebėjimas, be to, reikia apsvarstyti dozės mažinimo galimybę vyresniems kaip 75 metų pacientams, gydomiems nuo STEMI (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, padidėja enoksaparino natrio druskos ekspozicija, todėl didėja kraujavimo rizika. Rekomenduojama atidžiai stebėti tokių pacientų klinikinę būklę, be to, galima apsvarstyti biologinio anti-Xa aktyvumo parametrų stebėjimo reikalingumą (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.
Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–30 ml/min.), enoksaparino natrio druskos ekspozicija reikšmingai padidėja, todėl rekomenduojama koreguoti profilaktikai ar gydymui vartojamas dozes (žr. 4.2 skyrių).
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) arba lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama.

Sutrikusi kepenų funkcija

Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi didėja kraujavimo rizika. Dozės koregavimas remiantis anti-Xa aktyvumo stebėjimu pacientams, kurie serga kepenų ciroze, nėra patikimas ir todėl nerekomenduojamas (žr. 5.2 skyrių).

Mažas kūno svoris

Nustatyta, kad profilaktinėmis pagal kūno svorį nekoreguotomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos ekspozicija mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg) būna didesnė, todėl gali padidėti kraujavimo rizika. Rekomenduojamas atidus klinikinis tokių pacientų stebėjimas (žr. 5.2 skyrių).

Nutukę pacientai

Nutukusiems pacientams yra didesnė tromboembolijos rizika. Profilaktinių dozių saugumas ir veiksmingumas nutukusiems pacientams (kūno masės indeksas > 30 kg/m²) nebuvo iki galo nustatyti ir bendros nuomonės dėl dozės koregavimo nėra. Tokie pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar neatsiranda tromboembolijos požymių ir simptomų.

Hiperkalemija

Heparinas gali slopinti aldosterono išsiskyrimą iš antinksčių ir dėl to sukelti hiperkalemiją (žr. 4.8 skyrių), ypač pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, lėtiniu inkstų nepakankamumu, kuriems prieš pradedant gydymą jau yra metabolinė acidozė arba kurie jau vartoja kalio kiekį didinančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių). Reikia reguliariai matuoti kalio kiekį plazmoje, ypač didesnės rizikos grupės pacientams.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė

Buvo pranešta apie su gydymu enoksaparinu susijusią ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP), kurios dažnis nežinomas. Išrašant receptą pacientus reikia informuoti apie požymius bei simptomus ir atidžiai stebėti, ar nepasireiškė odos reakcijų. Jei pasireiškia tas reakcijas leidžiančių įtarti požymių ir simptomų, enoksaparino vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti alternatyvų gydymą (pagal aplinkybes).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu nerekomenduojama

Hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai (žr. 4.4 skyrių)

Tam tikrų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų vartojimą rekomenduojama nutraukti prieš gydymo enoksaparino natrio druska pradžią, nebent jeigu yra neabejotinų jų vartojimo tęsimo indikacijų. Jeigu toks kombinuotasis gydymas būtinas, enoksaparino natrio druską reikia vartoti atidžiai stebint paciento klinikinę būklę bei atitinkamus laboratorinius rodmenis. Tokie vaistiniai preparatai yra:

- sisteminio poveikio salicilatai, acetilsalicilo rūgštis uždegimą malšinančiomis dozėmis ir NVNU, įskaitant ketoroloaką;
- kiti trombolitikai (pvz., alteplazė, reteplazė, streptokinazė, tenekteplazė, urokinazė) ir antikoaguliantai (žr. 4.2 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu reikia atsargiai

Toliau išvardytų vaistinių preparatų kartu su enoksaparino natrio druska galima vartoti atsargiai.

- *Kiti hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai, pvz.:*
  - trombocitų agregacijos inhibitoriai, įskaitant antiagregacinėmis (kardioprotekcinėmis) dozėmis vartojamą acetilsalicilo rūgštį, klopidogrelį, tiklopidiną ir glikoproteino IIb/IIIa antagonistus, skirtus vartoti nuo ūminio koronarinio sindromo, nes yra kraujavimo rizika;
  - dekstranas 40;
  - sisteminio poveikio gliukokortikoidai.

- *Kalio kiekį didinantys vaistiniai preparatai*

Kalio kiekį serume didinančių vaistinių preparatų vartoti kartu su enoksaparino natrio druska galima, tačiau būtina atidžiai stebėti klinikinę būklę ir laboratorinius rodmenis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra duomenų apie tai, kad antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą vartojamas enoksaparinas prasiskverbtų per moters placentą. Tokios informacijos apie pirmąjį nėštumo trimestrą nėra.
Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio toksinio poveikio vaisiui ar teratogeninio poveikio (žr. 5.3 skyrių). Tyrimai su gyvūnais parodė, kad per placentą prasiskverbia minimalus enoksaparino kiekis.
Nėštumo laikotarpiu enoksaparino natrio druskos galima vartoti tik tada, kai gydytojas nusprendžia, kad tai neabejotinai būtina.

Nėščias enoksaparino natrio druska gydomas moteris reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda kraujavimo arba per stipraus antikoaguliacinio poveikio požymių, ir įspėti apie kraujavimo riziką. Turimi duomenys rodo, kad nėra įrodymų, jog padidėja kraujavimo, trombocitopenijos ar osteoporozės rizika, palyginti su būnančia moterims, kurios nėra nėščios, išskyrus nėščias moteris, kurioms yra protezuotų širdies vožtuvų (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu planuojama epidurinė anestezija, prieš tai rekomenduojama nutraukti enoksaparino natrio druskos vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar nepakitusio enoksaparino išsiskiria į motinos pieną. Į žindančių žiurkių pieną pateko labai nedaug enoksaparino ar jo metabolitų.
Per burną pavartotos enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina. *Inhixa* gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie enoksaparino natrio druskos poveikį vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enoksaparino natrio druska gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Enoksaparino natrio druskos poveikis vertintas atlikus klinikinius tyrimus, kurių metu enoksaparino natrio druskos vartojo daugiau kaip 15 000 pacientų. Iš jų 1 776 pacientai, kuriems buvo tromboembolinių komplikacijų rizika, vaistinio preparato vartojo GVT profilaktikai po ortopedinių ar pilvo operacijų, 1 169 terapiniai pacientai, kurie sirgo ūmine terapine liga ir kurių galėjimas judėti

buvo labai apribotas, vaistinio preparato vartojo GVT profilaktikai, 559 pacientai vaistinio preparato vartojo GVT gydyti (plaučių embolijos (PE) buvo arba nebuvo), 1 578 pacientai vaistinio preparato vartojo nestabiliajai krūtinės anginai ir ne Q bangos miokardo infarktui gydyti, 10 176 pacientai vaistinio preparato vartojo ūminiam STEMI gydyti.

Enoksaparino natrio druskos dozavimo schema šių klinikinių tyrimų metu skyrėsi ir priklausė nuo indikacijos. Pacientams po operacijos bei terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, kurių gebėjimas judėti buvo labai apribotas, GVT profilaktikai kartą per parą po oda buvo leidžiama 4 000 TV (40 mg) dozė. Nuo GVT (kartu su PE arba be jos) gydytiems pacientams kas 12 valandų po oda buvo leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) arba kartą per parą po oda buvo leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė. Klinikinių nestabiliosios krūtinės anginos ir ne Q bangos miokardo infarkto gydymo tyrimų metu kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė, o klinikinių ūminio STEMI gydymo tyrimų metu iš pradžių į veną leista smūginė 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, po to kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė.

Klinikinių tyrimų metu nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo kraujavimas, trombocitopenija ir trombocitozė (žr. 4.4 skyrių ir toliau esantį poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“).

Pacientų, sergančių aktyviu vėžiu, GVT ir PE gydymo enoksaparinu saugumo duomenys yra panašūs į GVT ir PE gydymo saugumo profilį.

Buvo pranešta apie su gydymu enoksaparinu susijusią ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP) (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateikiami duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas klinikinių tyrimų metu bei praneštas poregistracinio stebėjimo metu („*“ rodo reakcijas, apie kurias duomenų gauta poregistracinio stebėjimo metu).
Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinimas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai
- Dažni: kraujavimas, hemoraginė anemija*, trombocitopenija, trombocitozė.
- Reti: eozinofilija*.
- Reti: imuninės alerginės trombocitopenijos su tromboze atvejai; kai kuriems pacientams trombozė komplikavosi organų infarktu ar galūnių išemija (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės sistemos sutrikimai
- Dažni: alerginė reakcija.
- Reti: anafilaksinė ar anafilaktoidinė reakcija, įskaitant šoką*.

Nervų sistemos sutrikimai
- Dažni: galvos skausmas*.

Kraujagyslių sutrikimai
- Reti: spinalinė hematoma* (arba hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną). Tokios reakcijos sukėlė įvairaus sunkumo neurologinius pažeidimus, įskaitant ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

- Labai dažni: kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas (daugiausia transaminazių, viršutinė normos riba viršijama > 3 kartus).
- Nedažni: hepatoceliulinis kepenų pažeidimas*.
- Reti: cholestazinis kepenų pažeidimas*.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai
- Dažni: dilgėlinė, niežėjimas, eritema.
- Nedažni: pūslinis dermatitas.
- Reti: alopecija*.
- Reti: odos vaskulitas*, odos nekrozė*, paprastai pasireiškianti injekcijos vietoje (prieš tai paprastai atsiranda purpura ar infiltruotų ir skausmingų eriteminių dėmių).
  Mazgeliai injekcijos vietoje* (uždegimo apimti mazgeliai, o ne enoksaparinu užpildyti cistiniai dariniai). Toks poveikis išnyksta po kelių dienų, gydymo nutraukti nereikia.
- Dažnis nežinomas: Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ŪGEP)

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai
- Reti: osteoporozė* po ilgalaikio gydymo (ilgesnio kaip 3 mėnesiai).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai
- Dažni: hematoma injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, kitokia injekcijos vietos reakcija (pvz., edema, kraujavimas, padidėjęs jautrumas, uždegimas, sukietėjimas, skausmas ar reakcija).
- Nedažni: lokalus dirginimas, odos nekrozė injekcijos vietoje.

Tyrimai
- Reti: hiperkalemija* (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

<u>Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas</u>

Kraujavimas
Tokios reakcijos apėmė ir sunkų kraujavimą, atsiradusį ne daugiau kaip 4,2 % pacientų (chirurginių pacientų). Kai kuriais atvejais pacientai mirė. Toliau išvardytos hemoraginės komplikacijos chirurginiams pacientams buvo laikomos sunkiomis: (1) kraujavimas, sukėlęs kliniškai reikšmingą sutrikimą, (2) kraujavimas, kai hemoglobino koncentracija sumažėjo ≥ 2 g/dl arba reikėjo perpilti 2 ar daugiau vienetų kraujo produktų. Retroperitoninis ir intrakranijinis kraujavimas visada buvo laikomas sunkiu.
Kaip ir vartojant kitokių antikoaguliantų, kraujavimas gali pasireikšti tais atvejais, kai yra susijusių rizikos veiksnių, pvz., yra kraujavimą sukelti galintis organų pažeidimas, atliekama invazinė procedūra arba vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	*Labai dažni* **Kraujavimas** [α] *Reti* **Retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni* **Kraujavimas** [α]	*Labai dažni* **Kraujavimas** [α] *Nedažni:* **Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni* [b]*:* ***Hemoragija***	*Dažni* **Kraujavimas** [α] *Reti* **Retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni:* **Kraujavimas** [α] *Nedažni:* **Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas**

[α]: pvz., hematoma, ekchimozė ne injekcijos vietoje, žaizdos hematoma, hematurija, epistaksė ir kraujavimas iš virškinimo trakto.
[b]: dažnis, pagrįstas retrospektyviniu registro tyrimu, kuriame dalyvavo 3526 pacientai (žr. 5.1 skyrių)

Trombocitopenija ir trombocitozė (žr. 4.4 skyrių Trombocitų skaičiaus stebėjimas)

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	*Labai dažni* **Trombocitozė**[β] *Dažni* **Trombocitopenija**	*Nedažni:* **Trombocitopenija**	*Labai dažni* **Trombocitozė**[β] *Dažni* **Trombocitopenija**	*Nežinoma:* ***Trombocitopenija***	*Nedažni:* **Trombocitopenija**	*Dažni* **Trombocitozė**[β]**, trombocitopenija** *Labai reti* **Imuninė alerginė trombocitopenija**

[β]: Trombocitų kiekio padidėjimas >400 g/l

Vaikų populiacija

Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti (žr. 4.2 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Požymiai ir simptomai

Atsitiktinis enoksaparino natrio druskos perdozavimas į veną, ekstrakorporaliai ar po oda gali sukelti hemoraginių komplikacijų. Išgerto (net labai didelėmis dozėmis) enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina.

Gydymas

Antikoaguliacinį poveikį didele dalimi galima neutralizuoti lėtai į veną leidžiant protamino. Protamino dozė priklauso nuo suleistos enoksaparino natrio druskos dozės. 1 mg protamino neutralizuoja 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos, suleistos per paskutines 8 valandas, antikoaguliacinį poveikį. Jeigu po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjo daugiau kaip 8 valandos arba nuspręsta, kad reikia antros protamino dozės, galima suleisti 0,5 mg protamino kiekvienam 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos. Po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjus 12 valandų, protamino vartoti gali nereikėti. Vis dėlto net didelės protamino dozės neutralizuoja ne visą enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumą (daugiausiai – apie 60 %) (žr. protamino druskų vartojimo informaciją).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai vaistai, heparino preparatai, ATC kodas – B01A B05

Inhixa yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

Farmakodinaminis poveikis

Enoksaparinas yra mažos molekulinės masės heparinas (MMMH), kurio vidutinė molekulinė masė yra apie 4 500 daltonų ir kuriam būdingas atskiras įprastinio heparino antitrombozinis ir antikoaguliacinis poveikis. Veiklioji medžiaga yra natrio druska.

In vitro išgrynintose sistemose enoksaparino natrio druska sukelia stiprų anti-Xa krešėjimo faktoriaus poveikį (maždaug 100 TV/mg) ir silpną anti-IIa faktoriaus ar antitrombininį poveikį (maždaug 28 TV/mg), poveikio santykis yra 3,6. Tokį antikoaguliacinį poveikį lemia antitrombinas III (ATIII), žmogaus organizme sukeliantis antitrombozinį poveikį.

Tyrimų su sveikais savanoriais, pacientais ir ikiklinikiniais modeliais metu greta anti-Xa ir anti-IIa aktyvumo nustatytos ir kitos antitrombozinės ir uždegimą slopinančios enoksaparino savybės. Tokios savybės yra nuo ATIII priklausomas kitų koaguliacijos veiksnių, pvz., VIIa faktoriaus, slopinimas, endogeninio audinių faktoriaus grandinės inhibitoriaus (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) išsiskyrimo skatinimas bei von Willebrando faktoriaus (vWF) išsiskyrimo iš kraujagyslių endotelio į kraujotaką slopinimas. Žinoma, kad šie faktoriai lemia bendrą antitrombozinį enoksaparino poveikį. Vartojama profilaktikai enoksaparino natrio druska nesukelia reikšmingo poveikio DATL. Jeigu enoksaparino natrio druskos vartojama gydymui, stipriausio poveikio metu DATL gali pailgėti 1,5–2,2 karto, palyginti su kontroliniu rodmeniu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Su operacija susijusios venų tromboembolijos profilaktika

Pailginta VTE profilaktika po ortopedinės operacijos

Dvigubai koduoto pacientų, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija, pailgintos profilaktikos tyrimo metu 179 pacientai, kuriems nebuvo venų tromboembolijos ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n = 90), arba placebo (n = 89). GVT dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebu, PE atvejų nebuvo. Sunkaus kraujavimo reiškinių nebuvo. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)	**Placebas kartą per parą po oda n (%)**
Visi pacientai, kuriems taikyta pailginta profilaktika	90 (100)	89 (100)
Visi VTE atvejai (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Visi GVT atvejai (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	5 (5,6)[#]	7 (8,8)
*p rodmuo, palyginti su placebu = 0,008 #p rodmuo, palyginti su placebu = 0,537		

Antrojo dvigubai koduoto tyrimo metu 262 pacientai, kuriems nebuvo VTE, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n = 131), arba placebo (n = 131). Panašiai kaip ir pirmojo tyrimo metu, sutrikimų dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebu, vertinant ir visus VTE atvejus (21 [16 %] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 45 [34,4 %] placebo grupėje; p = 0,001), ir proksimalinės GVT atvejus (8 [6,1 %] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 28 [21,4 %] placebo grupėje; p = < 0,001). Sunkaus kraujavimo reiškinių skirtumų enoksaparino natrio druskos ir placebo grupėse nebuvo.

Pailginta GVT profilaktika po onkologinės operacijos
Dvigubai koduoto, daugiacentrio tyrimo metu buvo lyginami keturių savaičių ir vienos savaitės profilaktikos enoksaparino natrio druska saugumas ir veiksmingumas vertinant 332 pacientus, kuriems buvo atlikta planinė onkologinė pilvo ar dubens srities operacija. Pacientai 6–10 dienų laikotarpiu kasdien vartojo enoksaparino natrio druskos (4 000 TV (40 mg) po oda), ir po to buvo atsitiktinai priskirti kitą 21 dieną vartoti enoksaparino natrio druskos arba placebo. Laikotarpiu tarp 25 ir 31 dienos arba greičiau, jeigu atsirado venų tromboembolijos simptomų, buvo atlikta abipusė venografija. Pacientai buvo stebimi tris mėnesius. Keturių savaičių profilaktika enoksaparino natrio druska, palyginti su vienos savaitės profilaktika enoksaparino natrio druska, po onkologinės pilvo ar dubens srities operacijos reikšmingai sumažino venografija nustatytos trombozės dažnį. Venų tromboembolijos dažnis dvigubai koduotos fazės pabaigoje buvo 12,0 % (n = 20) placebo grupėje ir 4,8 % (n = 8) enoksaparino natrio druskos grupėje; p = 0,02. Skirtumas išliko ir po trijų mėnesių [13,8 %, palyginti su 5,5 % (n = 23, palyginti su 9), p = 0,01]. Kraujavimo ar kitų komplikacijų dažnio skirtumų dvigubai koduotu ar stebėjimo laikotarpiu nebuvo.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, jeigu tikėtinas gebėjimo judėti apribojimas

Dvigubai koduoto, daugiacentrio, paralelinių grupių tyrimo metu buvo lyginamas kartą per parą po oda leidžiamos 2 000 TV (20 mg) arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozės ir placebo poveikis GVT profilaktikai terapiniams pacientams, kurie sirgo ūmine liga ir kurių gebėjimas judėti buvo reikšmingai apribotas (apibūdinama kaip < 10 metrų nueinama distancija per ≤3 dienas). Į šį tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie sirgo širdies nepakankamumu (III arba IV NYHA klasės), ūminiu kvėpavimo nepakankamumu ar komplikuotu lėtiniu kvėpavimo nepakankamumu ir ūmine infekcine ar reumatine liga ir kuriems buvo bent vienas VTE rizikos veiksnys (amžius ≥ 75 metų, vėžys, buvusi VTE, nutukimas, venų varikozės, gydymas hormonais ir lėtinis širdies ar kvėpavimo nepakankamumas).
Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 1 102 pacientai, iš jų gydyti 1 073. Gydymas buvo tęsiamas 6–14 dienų (trukmės mediana 7 dienos). Kartą per parą po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, palyginti su placebu, reikšmingai sumažino VTE dažnį. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 2 000 TV (20 mg) kartą per parą po oda n (%)	**Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)**	**Placebas n (%)**
Visi terapiniai pacientai, gydyti ūminės ligos laikotarpiu	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Visi VTE atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Visi GVT atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venų tromboembolijos reiškiniai, įskaitant GVT, PE ir mirtį, jeigu laikyta, kad jos priežastis buvo tromboembolija * p rodmuo, palyginti su placebu = 0,0002			

Maždaug 3-ąjį mėnesį po įtraukimo VTE dažnis išliko reikšmingai mažesnis gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze grupėje, palyginti su placebo grupe.
Bendrasis ir sunkių kraujavimo reiškinių dažnis buvo atitinkamai 8,6 % ir 1,1 % placebo grupėje, 11,7 % ir 0,3 % gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje bei 12,6 % ir 1,7 % gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje.

GVT su PE ar be jos gydymas
Daugiacentrio paralelinių grupių tyrimo metu 900 pacientų, kuriems buvo ūminė kojų GVT su PE arba be jos, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir buvo pradėtas gydymas ligoninėje (i) kartą per parą po oda leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze, (ii) kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze arba (iii) smūgine į veną suleista 5 000 TV heparino doze, po to taikant nuolatinę heparino infuziją (siekiant, kad DATL būtų 55–85 sekundės). Iš viso tyrimo metu į atsitiktines imtis buvo suskirstyti 900 pacientų ir visi jie buvo gydyti. Be to, visi pacientai vartojo varfarino natrio druskos (dozė koreguota pagal protrombino laiką, siekiant, kad TNS būtų 2,0–3,0), toks gydymas buvo pradėtas 72 valandų laikotarpiu iki gydymo enoksaparino natrio druska arba įprastinio gydymo heparinu pradžios ir tęstas 90 dienų. Gydymas enoksaparino natrio druska arba įprastinis gydymas heparinu tęstas ne trumpiau kaip 5 dienas bei tol, kol buvo pasiektas tikslinis varfarino natrio druskos poveikis, vertinant TNS. Abi gydymo enoksaparino natrio druska schemos buvo ekvivalentiškos įprastiniam gydymui heparinu, vertinant pasikartojančios venų tromboembolijos (GVT ir (arba) PE) riziką. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 150 TV/kg (1,5 mg/kg) kartą per parą po oda n (%)	**Enoksaparino natrio druska 100 TV/kg (1 mg/kg) du kartus per parą po oda n (%)**	**Heparinas pagal DATL koreguojamas intraveninis gydymas n (%)**
Visi gydyti pacientai, kuriems buvo GVT (su PE arba be jos)	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Visi VTE atvejai (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Visi GVT atvejai (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venų tromboembolijos reiškiniai (GVT ir (arba) PE) * Skirtumo tarp gydymo grupių 95 % pasikliautinieji intervalai, vertinant visus VTE atvejus, buvo: - enoksaparino natrio druska kartą per parą, palyginti su heparinu (nuo -3,0 iki 3,5), - enoksaparino natrio druska kas 12 valandų, palyginti su heparinu (nuo -4,2 iki 1,7).			

Sunkaus kraujavimo reiškinių atsirado 1,7 % pacientų kartą per parą vartojamos 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje, 1,3 % − du kartus per parą vartojamos 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje ir 2,1 % − heparino grupėje.

Gilių venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinis gydymas ir jų pasikartojimo prevencija aktyviu vėžiu sergantiems pacientams

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo nedidelis pacientų skaičius, pastebėtas pasikartojančios VTE dažnis pacientams, kurie buvo gydomi enoksaparinu, vartojamu vieną ar du kartus per parą nuo 3 iki 6 mėnesių, yra panašus kaip ir vartojant varfariną.

Veiksmingumas realiomis sąlygomis buvo vertinamas 4451 pacientui, sergančiam simptomine VTE ir aktyviu vėžiu, grupėje iš tarptautinio pacientų, sergančių VTE ir kitomis trombozinėmis ligomis, registro RIETE. 3526 pacientams iki 6 mėnesių buvo leidžiama po oda enoksaparino, o 925 pacientams – tinzaparino arba dalteparino. Iš 3526 pacientų, gydomų enoksaparinu, 891 pacientui pradiniam gydymui skirta 1,5 mg/kg vieną kartą per parą ir gydymas pratęstas iki 6 mėnesių (vien tik vieną kartą per parą), 1854 pacientai buvo gydomi pradine 1,0 mg/kg doze du kartus per parą režimu ir pratęstu gydymu iki 6 mėnesių (vien tik du kartus per parą), o 687 pacientai buvo gydomi pradine 1,0 mg/kg doze du kartus per parą, po to 1,5 mg/kg vieną kartą per parą (du kartus per parą – vieną kartą per parą) pratęsus gydymą iki 6 mėnesių. Vidutinė gydymo trukmė iki režimo pakeitimo ir jos mediana buvo atitinkamai 17 dienų ir 8 dienos. Reikšmingo VTE pasikartojimo dažnio skirtumo tarp abiejų gydymo grupių nebuvo (žr. lentelę), o enoksaparinas atitiko iš anksto nustatytą ne prastesnės gydymo kokybės kriterijų 1,5 (HR, pakoreguotas pagal atitinkamas kovariacines charakteristikas, 0,817, 95 % PI: 0,499-1,336). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp abiejų gydymo grupių dėl santykinės didelio (mirtino ar nemirtino) kraujavimo ir mirties dėl visų priežasčių rizikos nenustatyta (žr. lentelę).

Lentelė. RIETECAT tyrimo veiksmingumo ir saugumo rezultatai

Rezultatas	**Enoksaparinas n =3526**	**Kitas MMMH n =925**	**Koreguotas rizikos santykis enoksaparinas / kitas MMMH [95 % pasikliautinasis**

			intervalas]
VTE pasikartojimas	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Didelis kraujavimas	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Nedidelis kraujavimas	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Visos mirtys	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

MMMH - mažos molekulinės masės heparinas

Toliau pateikiama kiekvieno RIETECAT tyrime naudoto gydymo režimo rezultatų apžvalga tarp 6 mėn. gydymą baigusių pacientų:

6 lentelė. Pacientų, baigusių 6 mėnesių gydymą, 6 mėnesių gydymo rezultatai pagal skirtingus gydymo režimus

Rezultatas N (%) (95 % PI)	**Enoksaparinas visi režimai**	**Enoksaparinas visi režimai**					**ES registruoti MMMH**
		Enoksaparinas kartą per parą	**Enoksaparinas dukart per parą**	**Enoksaparinas nuo dviejų iki vieno karto per parą**	**Enoksaparinas nuo vieno iki dviejų kartų per parą**	**Enoksaparinas Daugiau nei vienas keitimas**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE pasikartojimas	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 %)
Didelis kraujavimas (mirtinas ir nemirtinas)	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 %)
Kliniškai reikšmingi nedideli kraujavimai	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 %)
Mirtis dėl visų priežasčių	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 %)
Mirtina PE arba su kraujavimu susijusi mirtis	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 %)
*Visi duomenys su 95 % PI							

Nestabiliosios krūtinės anginos ir miokardo infarkto be ST pakilimo gydymas

Didelio daugiacentrio tyrimo metu 3 171 pacientas, į jį įtrauktas krūtinės anginos arba miokardo infarkto be Q bangos ūminės fazės metu, buvo priskirtas atsitiktinėms imtims ir kartu su acetilsalicilo rūgštimi (kartą per parą vartojama 100–325 mg doze) kas 12 valandų po oda vartojo 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio enoksaparino natrio druskos dozę arba į veną vartojo nefrakcionuotą hepariną (dozė koreguota pagal DATL). Pacientai turėjo būti gydomi ligoninėje ne trumpiau kaip 2 dienas ir ne ilgiau kaip 8 dienas (iki klinikinės stabilizacijos, revaskuliarizacijos procedūros arba išleidimo iš ligoninės). Pacientai turėjo būti stebimi iki 30 dienų. Enoksaparino natrio druska, palyginti su heparinu, reikšmingai sumažino kombinuotąją krūtinės anginos, miokardo infarkto ir mirties riziką, kuri 14-ąją dieną sumažėjo nuo 19,8 % iki 16,6 % (santykinės rizikos sumažėjimas 16,2 %). Toks kombinuotojo dažnio sumažėjimas išliko po 30 dienų (nuo 23,3 iki 19,8 %, santykinės rizikos sumažėjimas 15 %).
Reikšmingų sunkaus kraujavimo skirtumų nebuvo, tačiau kraujavimas injekcijos po oda vietoje buvo dažnesnis.

Ūminio miokardo infarkto su ST segmento pakilimu gydymas

Didelio daugiacentrio klinikinio tyrimo metu 20 479 ūminio STEMI ištikti pacientai, kuriuos buvo galima gydyti fibrinolitikais, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes ir buvo gydomi arba į veną suleidžiant vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę, iš karto po to po oda suleidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir po to kas 12 valandų po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, arba 48 valandas į veną vartojant nefrakcionuoto heparino (dozė buvo koreguojama pagal DATL). Be to, visi pacientai ne trumpiau kaip 30 dienų buvo gydomi acetilsalicilo rūgštimi. Enoksaparino natrio druskos dozavimas keistas pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir senyviems (75 metų ir vyresniems) pacientams. Enoksaparino natrio druskos injekcijos po oda buvo tęsiamos ne ilgiau kaip aštuonias dienas arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvykdavo anksčiau).
4 716 pacientų buvo atlikta perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI) (kartu su koduotu tiriamuoju vaistiniu preparatu papildomai skiriant antitrombozinį vaistinį preparatą). Vadinasi, enoksaparino natrio druskos vartojusiems pacientams PVAI buvo atliekama vartojant enoksaparino natrio druskos (nekeičiant gydymo) schema, patvirtinta ankstesnių tyrimų metu t. y. jeigu paskutinė dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus mažiau kaip 8 valandoms, papildomos dozės neleista, o jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną leista smūginė 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė.
Vartojant enoksaparino natrio druską, palyginti su nefrakcionuotu heparinu, reikšmingai sumažėjo pagrindinės kombinuotosios vertinamosios baigties (mirties nuo bet kokios priežasties arba pakartotinio miokardo infarkto) dažnis per pirmąsias 30 dienų po atsitiktinių imčių sudarymo (9,9 % enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 12,0 % nefrakcionuoto heparino grupėje), santykinė rizika sumažėjo 17 % ($p < 0,001$).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis, vertinant pagal veiksmingumo baigčių dažnį, pasireiškė po 48 valandų, kai 35 % sumažėjo pakartotinio miokardo infarkto santykinė rizika, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu ($p < 0,001$).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai buvo stabilus visose pagrindiniuose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytus pagal amžių, lytį, miokardo infarkto lokalizaciją, esantį ar nesantį cukrinį diabetą, buvusį ar nebuvusį ankstesnį miokardo infarktą, vartoto fibrinolitiko tipą ir laiką iki gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu.
Enoksaparino natrio druskos poveikis, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu, buvo statistiškai reikšmingai geresnis pacientams, kuriems perkutaninė vainikinių arterijų intervencija buvo atlikta per 30 dienų nuo atsitiktinių imčių sudarymo (santykinė rizika sumažėjo 23 %), ir pacientams, kuriems buvo skirtas tik gydymas vaistiniais preparatais (santykinė rizika sumažėjo 15 %, $p = 0,27$, vertinant sąveiką).
30-ąją dieną kombinuotosios vertinamosios baigties, t. y. mirties, pakartotinio miokardo infarkto ar intrakranijinio kraujavimo (bendrojo palankaus klinikinio poveikio vertinimas) dažnis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis ($p < 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (10,1 %), palyginti su heparino grupe (12,2 %), santykinė rizika sumažėjo 17 % gydymo enoksaparino natrio druska naudai.

Sunkaus kraujavimo dažnis 30-ąją dieną buvo reikšmingai didesnis (p< 0,0001) enoksaparino natrio druskos grupėje (2,1 %), palyginti su heparino grupe (1,4 %). Kraujavimas iš virškinimo trakto dažniau pasireiškė enoksaparino natrio druskos grupėje (0,5 %), palyginti su heparino grupe (0,1 %), o intrakranijinio kraujavimo dažnis abiejose grupėse buvo panašus (0,8 % enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 0,7 % heparino grupėje).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai pasireiškė per pirmąsias 30 dienų ir išliko 12 mėnesių stebėjimo laikotarpiu.

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, ciroze sergantiems pacientams (B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) enoksaparino natrio druskos 4 000 TV (40 mg) dozę vartoti vartų venos trombozės profilaktikai yra saugu ir veiksminga. Būtina pastebėti, kad mokslinėje literatūroje pateikiami tyrimai gali turėti trūkumų. Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi jiems didėja kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių), be to, formalių dozės nustatymo tyrimų su ciroze sergančiais pacientais (A, B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) neatlikta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendrosios savybės

Rekomenduojamomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai po vienkartinio ir kartotinio pavartojimo į poodį ir po vienkartinio pavartojimo į veną vertinti pagal anti-Xa (daugiausia) ir anti-IIa aktyvumo plazmoje kitimą. Enoksaparino natrio druskos anti-Xa ir anti-IIa farmakokinetinio poveikio rodmenys kiekybiškai vertinti patvirtintais amidolitiniais metodais.

Absorbcija

Absoliutus po oda suleistos enoksaparino natrio druskos biologinis prieinamumas, skaičiuojant pagal anti-Xa aktyvumą, yra artimas 100 %.

Gali būti vartojamos skirtingos dozės bei formos ir taikomos skirtingos dozavimo schemos. Maksimalus anti-Xa aktyvumas plazmoje atsiranda praėjus 3–5 valandoms po injekcijos po oda ir būna maždaug 0,2, 0,4, 1 ir 1,3 anti-Xa TV/ml, po oda suleidus atitinkamai vieną 2 000 TV, 4 000 TV, 100 TV/kg kūno svorio ir 150 TV/kg kūno svorio (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg kūno svorio ir 1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Į veną suleidus smūginę 3 000 TV (30 mg) dozę ir po to iš karto pradedant po oda kas 12 valandų leisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozes, pradinis maksimalus anti-Xa aktyvumas būna 1,16 TV/ml (n = 16) ir vidutinė ekspozicija atitinka 88 % pusiausvyrinio lygio. Pusiausvyrinė koncentracija pasiekiama antrąją gydymo dieną.

Sveikiems savanoriams kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) ir 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozes, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo 2-ąją dieną ir vidutinis ekspozicijos santykis buvo maždaug 15 % didesnis nei būna po vienos dozės pavartojimo. Kartotinai du kartus per parą po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo laikotarpiu nuo 3 iki 4 dienos, vidutinė ekspozicija buvo maždaug 65 % didesnė nei būna po vienos dozės pavartojimo, vidutinis didžiausias ir mažiausias anti-Xa aktyvumas buvo atitinkamai maždaug 1,2 ir 0,52 TV/ml.

Injekcijos tūris ir didesnė kaip 100–200 mg/ml vaistinio preparato koncentracija įtakos farmakokinetikos parametrams sveikų savanorių organizme nedarė.
Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetika vartojant rekomenduojamas dozes yra tiesinė.
Farmakokinetiniai parametrai to paties paciento organizme ir skirtingų pacientų organizmuose svyruoja nedaug. Po oda leidžiant kartonines dozes, kaupimosi nebūna.

Suleidus enoksaparino natrio druskos po oda, anti-IIa aktyvumas plazmoje būna maždaug dešimt kartų mažesnis nei anti-Xa aktyvumas. Vidutinis didžiausias anti-IIa aktyvumas pasiekiamas po injekcijos po oda praėjus maždaug 3-4 valandoms ir būna 0,13 TV/ml ir 0,19 TV/ml, atitinkamai kartotinai du kartus per parą vartojant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir kartą per parą vartojant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Pasiskirstymas

Enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumo tariamasis pasiskirstymo tūris yra panašus į kraujo tūrį (maždaug 4,3 litro).

Biotransformacija

Daugiausia enoksaparino natrio druskos metabolizuojama kepenyse vykstant desulfacijai ir (arba) depolimerizacijai ir susidarant mažesnės molekulinės masės junginiams, kurių biologinis aktyvumas yra gerokai mažesnis.

Eliminacija

Enoksaparino natrio druskos klirensas yra mažas: į veną per 6 valandas suleidus 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę, vidutinis anti-Xa plazmos klirensas būna 0,74 l/val. Eliminacija yra vienfazė, pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 5 valandos po oda suleidus vienkartinę dozę ir 7 valandos vartojant kartotines dozes.
Maždaug 10 % veiklių fragmentų pašalinama per inkstus. Iš viso veiklių ir neveiklių fragmentų forma per inkstus pašalinama 40 % pavartotos dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės
Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, enoksaparino natrio druskos kinetikos pobūdis senyvų pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali, organizme nesiskiria nuo pobūdžio jaunesnių pacientų organizme. Vis dėlto senstant inkstų funkcija silpnėja, todėl senyvų pacientų organizme enoksaparino natrio druskos eliminacija gali būti lėtesnė (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija
Tyrimo, kuriame dalyvavę progresavusia ciroze sergantys pacientai buvo gydomi kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, metu maksimalaus anti-Xa aktyvumo sumažėjimas buvo susijęs su kepenų funkcijos sutrikimo pasunkėjimu (vertinant pagal *Child-Pugh* skalę). Toks pablogėjimas daugiausia buvo susijęs su ATIII kiekio sumažėjimu, sukeltu ATIII sintezės sumažėjimu pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme.

Sutrikusi inkstų funkcija
Nustatyta tiesinė priklausomybė tarp anti-Xa plazmos klirenso ir kreatinino klirenso esant pusiausvyrinei koncentracijai, tai rodo enoksaparino natrio druskos klirenso mažėjimą silpnėjant inkstų funkcijai. Jeigu yra lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, anti-Xa ekspozicija, apskaičiuota pagal plotą po koncentracijos kreive (AUC), esant pusiauvyrinei koncentracijai, nežymiai padidėja. Jeigu yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, AUC (esant pusiauvyrinei koncentracijai) padidėja reikšmingai (vidutiniškai 65 %) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Hemodializė
Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai yra panašūs į nustatytus kontrolinėje populiacijoje, tačiau po vienkartinės 25 TV, 50 TV ar 100 TV/kg kūno svorio (0,25 mg, 0,50 mg ar 1 mg/kg kūno svorio) dozės suleidimo į veną AUC buvo du kartus didesnis, palyginti su kontroliniais rodmenimis.

Kūno svoris
Nutukusiems sveikiems savanoriams (KMI – 30–48 kg/m^2) kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę, nustatytas nežymiai didesnis vidutinis anti-Xa aktyvumo AUC (esant pusiausvyrinei koncentracijai), palyginti su nenutukusiais kontrolinės grupės asmenims, tačiau didžiausias anti-Xa aktyvumas plazmoje nepadidėjo. Vaistinį preparatą leidžiant po oda nutukusiems pacientams, pagal kūno svorį koreguotas klirensas būna mažesnis.

Po oda leidžiant pagal kūno svorį nekoreguotą enoksaparino natrio druskos dozę, po vienkartinės 4 000 TV (40 mg) dozės pavartojimo po oda anti-Xa ekspozicija buvo 52 % didesnė mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir 27 % didesnė mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg), palyginti su normalaus kūno svorio kontrolinių tiriamųjų rodmenimis (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetinė sąveika

Farmakokinetinės sąveikos tarp kartu vartojamų enoksaparino natrio druskos ir trombolitikų nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

13 savaičių trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei šunimis (po oda buvo leidžiama 15 mg/kg kūno svorio paros dozė) ir 26 savaites trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei beždžionėmis (po oda bei į veną buvo leidžiama 10 mg/kg kūno svorio paros dozė) metu enoksaparino natrio druskos nepageidaujamų reakcijų, išskyrus koaguliacijos slopinimą, nepasireiškė.

Enoksaparino natrio druska nesukėlė mutageninio poveikio tyrimų *in vitro* (įskaitant Ames tyrimą ir pelių limfominių ląstelių mutacijos perdavimo tyrimą) metu bei klastogeninio poveikio žmonių limfocitų chromosomų aberacijos tyrimo *in vitro* ir žiurkių kaulų čiulpų chromosomų aberacijos tyrimo *in vivo* metu.

Tyrimų su vaikingomis žiurkių ir triušių patelėmis metu po oda leidžiama iki 30 mg/kg kūno svorio enoksaparino natrio druskos paros dozė teratogeninio poveikio ar toksinio poveikio vaisiui nesukėlė. Po oda vartota enoksaparino natrio druska (paros dozės iki 20 mg/kg kūno svorio) poveikio žiurkių patinų bei patelių vaisingumui bei dauginimosi funkcijai nesukėlė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Injekcija po oda

Inhixa negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

Smūginė injekcija (boliusas) į veną tik ūminio MISSTP atvejais

Enoksaparino natrio druską galima saugiai vartoti kartu su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu (žr. 4.2 skyrių).

6.3 Tinkamumo laikas

Užpildytas švirkštas

3 metai

Vaistinis preparatas, praskiestas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu.
8 valandos

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,8 ml tirpalo:
- skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo graduotame švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir raudonos spalvos polipropileno stūmoklio koteliu. Švirkštai gali papildomai turėti įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo, arba rankines adatos apsaugas; arba
- skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo graduotame švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir balta polikarbonato stūmoklio koteliu. Švirkštai gali papildomai turėti *UltraSafe Passive* įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo.

Pakuotėje yra:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 arba 50 užpildytų švirkštų
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 arba 50 užpildytų švirkštų su adatos apsaugos
- 6, 10, 12, 20, 24 arba 50 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
- 2 arba 10 užpildytų švirkštų su Ultrasafe Passive adatos apsaugos

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

VARTOJIMO INSTRUKCIJOS: UŽPILDYTI ŠVIRKŠTAI

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą be adatos apsaugos įtaiso

Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

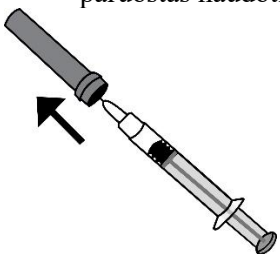
Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kurioje pilvo pusėje ketinate daryti injekciją. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*
1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.

2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.
3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.
5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

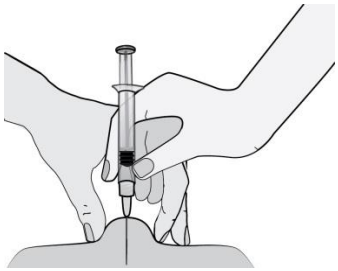


Prieš atlikdami injekciją **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

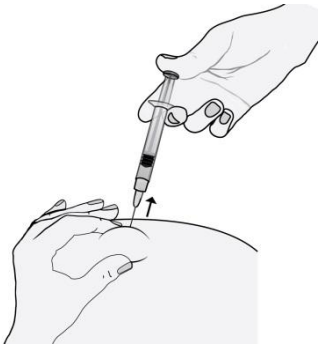
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



8) Nykščiu paspauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą.



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą su adatos apsaugos įtaisu

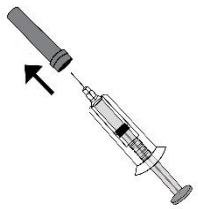
Jūsų užpildytas švirkštas turi prijungtą adatos apsaugos įtaisą, kuris skirtas apsaugoti nuo sužeidimo adata.
Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kurioje pilvo pusėje ketinate atlikti injekciją. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*
1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.
3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.
5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

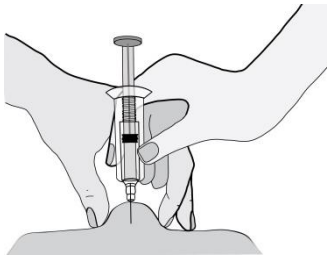


Prieš atlikdami injekciją **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

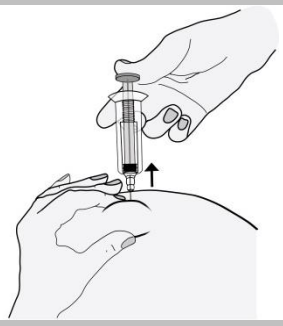
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



8) Nykščiu paspauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą. Neatleiskite stūmoklio!



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Stipriai paspauskite švirkšto stūmoklį. Adatos apsauga, kuri turi plastmasinio cilindro formą, automatiškai persistums ant adatos ir visiškai ją uždengs.



11) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą su UltraSafe Passive adatos apsaugos įtaisu

Jūsų užpildytas švirkštas turi prijungtą UltraSafe Passive adatos apsaugos įtaisą, kuris skirtas apsaugoti nuo sužeidimo adata.
Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.

- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kurioje pilvo pusėje ketinate atlikti injekciją. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*

1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.

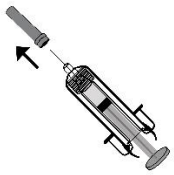
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.

3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.

5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

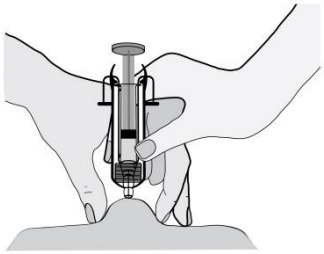


Prieš atlikdami injekciją **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

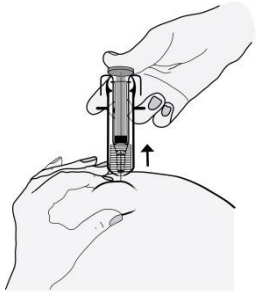
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



8) Nykščiu paspauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą. Neatleiskite stūmoklio!



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Paleiskite stūmoklį ir leiskite švirkštui judėti aukštyn tol, kol visa adata bus apsaugota ir užsifiksuos vietoje.



11) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą su rankiniu adatos apsaugos įtaisu

Jūsų užpildytas švirkštas turi prijungtą rankinį adatos apsaugos įtaisą, kuris skirtas apsaugoti nuo sužeidimo adata.
Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamumo laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kurioje pilvo pusėje ketinate leisti vaistinio preparato. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*
1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.

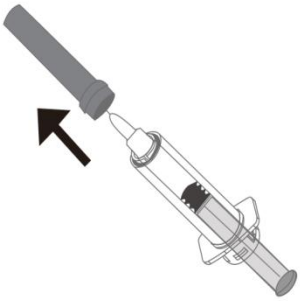
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.

3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.

5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

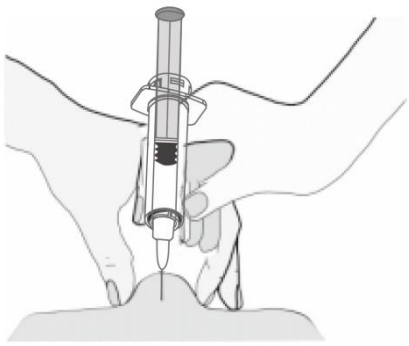


Prieš atlikdami injekciją, **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

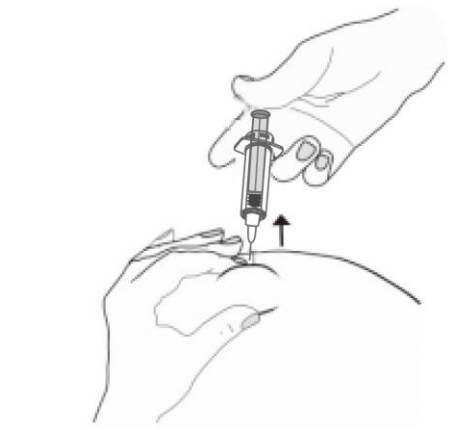
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



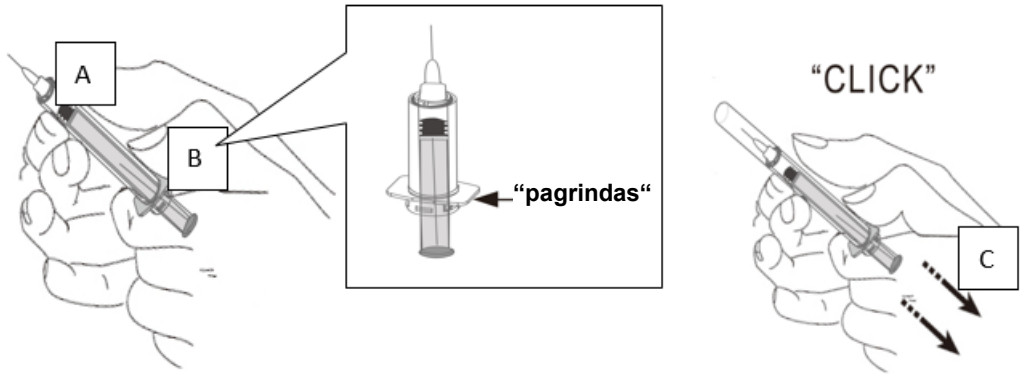
8) Nykščiu paspauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą. Neatleiskite stūmoklio!



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Tvirtai laikykite švirkšto mėgintuvėlį viena ranka (A). Kita ranka laikykite pagrindą, švirkšto „sparnus“ (B) ir traukite pagrindą, kol išgirsite spragtelėjimą (C). Dabar panaudota adata yra visiškai apsaugota.



11) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2016 m. rugsėjo 15 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2021 rugpjūčio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 10 000 TV (100 mg)/1 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

10 000 TV/ml (100 mg/ml) injekcinis tirpalas

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 10 000 anti-Xa TV (atitinkamai 100 mg) enoksaparino natrio druskos (*enoxaparinum natricum*) 1 ml injekcinio vandens.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

Enoksaparino natrio druska yra biologinė medžiaga, gaminama atliekant iš kiaulių žarnų gleivinės gauto heparino benzilo esterio šarminę depolimerizaciją.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte (injekcija).

Skaidrus bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Inhixa skirtas vartoti suaugusiesiems toliau nurodytais atvejais.

- Venų tromboembolijos profilaktikai vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams, ypač jeigu atliekamos ortopedinės arba bendrosios chirurgijos, įskaitant onkologinę, operacijos.
- Venų tromboembolijos profilaktikai terapiniams pacientams, kurie serga ūmine liga (pvz., ūminiu širdies nepakankamumu, ūminiu kvėpavimo nepakankamumu, sunkia infekcine arba reumatine liga), jeigu gebėjimas judėti yra apribotas ir yra padidėjusi venų tromboembolijos rizika.
- Giliųjų venų trombozei (GVT) ir plaučių embolijai (PE) gydyti, išskyrus atvejus, kai tikėtina, kad PE gydyti prireiks trombolizinės terapijos arba chirurginio gydymo.
- Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinis gydymas ir jų pasikartojimo prevencija aktyviu vėžiu sergantiems pacientams.
- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu.
- Esant ūminiam koronariniam sindromui:
    - Nestabiliajai krūtinės anginai ir miokardo infarktui be ST segmento pakilimo (*non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) gydyti, derinyje su per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi.
    - Ūminiam miokardo infarktui su ST segmento pakilimu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) gydyti, įskaitant pacientus, kurie bus gydomi tik vaistiniais preparatais ar kuriems vėliau bus atliekama perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Venų tromboembolijos profilaktika vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams
Individualią tromboembolijos riziką galima nustatyti naudojant validuotą rizikos stratifikavimo modelį.

- Pacientams, kuriems yra vidutinė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 2 000 TV (20 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą. Įrodyta, kad gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze pradėjimas prieš operaciją (iki operacijos likus 2 valandoms) yra veiksmingas ir saugus, atliekant vidutinės rizikos operaciją.
  Vidutinės rizikos pacientams gydymą enoksaparino natrio druska reikia tęsti ne trumpiau kaip 7–10 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Profilaktiką reikia tęsti tol, kol paciento gebėjimas judėti nebebus reikšmingai sumažėjęs.
- Pacientams, kuriems yra didelė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą, gydymą rekomenduojama pradėti likus 12 valandų iki operacijos. Jeigu profilaktiką reikia pradėti anksčiau nei likus 12 valandų iki operacijos (pvz., didelės rizikos pacientams, laukiantiems atidėtos ortopedinės operacijos), paskutinė injekcija turi būti atlikta likus ne daugiau kaip 12 valandų iki operacijos, profilaktika turi būti pratęsta po operacijos praėjus 12 valandų.
  - Jeigu atliekama didelė ortopedinė operacija, rekomenduojama ilgesnė trombozės profilaktika iki 5 savaičių.
  - Jeigu atliekama pilvo ar dubens srities onkologinė operacija, pacientams, kuriems yra didelė venų tromboembolijos (VTE) rizika, rekomenduojama pailginta trombozės profilaktika iki 4 savaičių.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams pacientams
Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą.
Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas mažiausiai 6–14 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Ilgesnio kaip 14 dienų gydymo nauda nenustatyta.

GVT ir PE gydymas
Enoksaparino natrio druska gali būti leidžiama po oda kartą per parą (150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio)) arba du kartus per parą (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio)). Dozavimo schemą gydytojas turi pasirinkti remdamasis individualiu vertinimu, įskaitant tromboembolijos rizikos ir kraujavimo rizikos įvertinimą. 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozė, vartojama kartą per parą, skiriama pacientams, kuriems nėra komplikacijų ir kuriems VTE pasikartojimo rizika yra maža. Du kartus per parą vartojama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė yra skiriama visiems kitiems pacientams, pvz., nutukusiems, sergantiems simptomine PE, vėžiu, pasikartojančia VTE arba proksimaline (klubinės venos [*v. iliaca*]) tromboze.

Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas vidutiniškai 10 dienų. Kai reikia, turi būti pradedami vartoti geriamieji antikoaguliantai (žr. „Gydymo enoksaparino natrio druskos ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą“ 4.2 skyriaus pabaigoje).

Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinio gydymo ir jų pasikartojimo prevencijos pacientams, sergantiems aktyviu vėžiu atveju, gydytojai turi atidžiai įvertinti kiekvieno paciento individualią tromboembolijos ir kraujavimo riziką.
Rekomenduojama dozė yra 100 TV/kg (1 mg/kg), suleidžiama po oda du kartus per parą 5-10 dienų, po to iki 6 mėnesių po 150 TV/kg (1,5 mg/kg) vieną kartą per parą suleidžiama po oda. Nuolatinio gydymo antikoaguliantais naudą reikia iš naujo įvertinta po 6 gydymo mėnesių.

Trombų susidarymo profilaktika hemodializės metu
Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio).
Jeigu yra didelė kraujavimo rizika, dozę reikia mažinti iki 50 TV/kg (0,5 mg/kg), jeigu yra dviguba kraujagyslinė prieiga, arba iki 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio), jeigu yra viena kraujagyslinė prieiga.

Hemodializės metu enoksaparino natrio druską reikia leisti į arterinę apytakos atšaką dializės pradžioje. Tokios dozės poveikio paprastai pakanka 4 valandų procedūrai, tačiau jeigu randama fibrino žiedų, pvz., kai dializė užtrunka ilgiau nei įprasta, galima suleisti papildomą 50–100 TV/kg kūno svorio (0,5–1 mg/kg kūno svorio) dozę.

Duomenų apie enoksaparino natrio druskos vartojimą gydymui arba profilaktikai hemodializės metu nėra.

Ūminis koronarinis sindromas: nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI bei ūminio STEMI gydymas

- Gydant nestabiliąją krūtinės anginą ir NSTEMI rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio), ji leidžiama po oda kas 12 valandų, kartu skiriant ir antitrombocitinį gydymą. Gydymą būtina tęsti ne mažiau kaip 2 dienas ir iki tol, kol stabilizuosis klinikinė būklė, įprastinė gydymo trukmė yra 2–8 dienos.
  Acetilsalicilo rūgštį rekomenduojama vartoti visiems pacientams, jeigu nėra kontraindikacijų; pradinė įsotinamoji dozė yra 150–300 mg (acetilsalicilo rūgštimi negydytiems pacientams), palaikomoji ilgai vartojama paros dozė yra 75–325 mg, neatsižvelgiant į gydymo strategiją.

- Gydant ūminį STEMI rekomenduojama į veną suleisti vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę ir po oda suleisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę. Po to kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 10 000 TV (100 mg)). Kartu būtina skirti tinkamą antitrombocitinį gydymą, pvz., per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi (po 75–325 mg kartą per parą), jeigu nėra kontraindikacijų. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 8 dienos arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvyks anksčiau). Jeigu kartu vartojama trombolitikų (fibrinui specifinių ar nespecifinių), enoksaparino natrio druską reikia suleisti laikotarpiu 15 minučių iki ir 30 minučių po gydymo fibrinolitikais pradžios.
  - Apie dozavimą ≥ 75 metų pacientams žr. poskyrį „Senyviems pacientams“.
  - Jeigu pacientams, kuriems atliekama PVAI, paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda buvo suleista likus mažiau kaip 8 valandoms iki baliono išpūtimo, papildomos dozės leisti nereikia. Jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną reikia suleisti smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija
Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti.

Senyviems pacientams
Visoms indikacijoms, išskyrus STEMI, dozės senyviems pacientams mažinti nereikia, nebent yra sutrikusi inkstų funkcija (žr. toliau esantį poskyrį „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyrių).
Gydant ūminį STEMI, senyviems ≥ 75 metų pacientams negalima leisti pradinės smūginės dozės į veną. Iš pradžių kas 12 valandų po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 7 500 TV (75 mg), vėliau po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė). Informacijos apie dozavimą senyviems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pateikiama toliau esančiame poskyryje „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyriuje.

Sutrikusi kepenų funkcija
Duomenų apie pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra nedaug (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius), todėl gydant tokius pacientus būtinas atsargumas (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)
Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas
Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.

Dozavimo lentelė pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–30 ml/min.).

Indikacija	Dozavimo schema
Venų tromboembolijos profilaktika	2 000 TV (20 mg) po oda kartą per parą
GVT ir PE gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Ūminio STEMI gydymas (jaunesniems kaip 75 metų pacientams)	1 x 3 000 TV (30 mg) smūginė dozė į veną ir 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas
Ūminio STEMI gydymas (vyresniems kaip 75 metų pacientams)	Smūginė dozė į veną neleidžiama, 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas

Rekomenduojamas dozės koregavimas netaikomas hemodializės indikacijai.

Vidutinio sunkumo ir lengvas inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) ir lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama, tačiau patariama atidžiai stebėti klinikinę būklę.

Vartojimo metodas

Inhixa nėra skirtas leisti į raumenis, todėl neturėtų būti vartojamas šiuo būdu.

Venų tromboembolijos profilaktikai po operacijos, GVT ir PE gydymui, išplėstiniam GVT ir PE gydymui aktyviu vėžiu sergantiems pacientams, nestabiliosios krūtinės anginos bei NSTEMI gydymui enoksaparino natrio druska turi būti leidžiama po oda.

- Ūminio STEMI gydymas pradedamas viena smūgine į veną suleidžiama doze, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.
- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu enoksaparino natrio druskos leidžiama į dializės apytakos arterinę atšaką.

Vienkartiniai užpildyti švirkštai yra paruošti nedelsiant vartoti.

Jeigu naudojamos ampulės ar daugiadoziai flakonai, siekiant užtikrinti tikslaus vaistinio preparato kiekio įtraukimą, rekomenduojama naudoti tuberkulino arba ekvivalentiškus švirkštus.

Injekcijos po oda metodas

Injekciją geriausia atlikti gulinčiam pacientui. Enoksaparino natrio druska leidžiama giliai po oda.

Naudojant užpildytus švirkštus, prieš injekciją oro burbuliukų išstumti iš švirkšto nereikia, kad nebūtų prarasta vaistinio preparato. Jeigu injekuojamą vaistinio preparato kiekį reikia koreguoti pagal paciento kūno svorį, reikia naudoti graduotus užpildytus švirkštus ir perteklių išstumti prieš suleidžiant vaistinį preparatą. Reikia žinoti, kad kai kuriais atvejais tikslios dozės dėl švirkšto gradavimo pasiekti neįmanoma, todėl tokiais atvejais tūrį reikia suapvalinti iki artimiausios gradavimo padalos.

Reikia leisti pakaitomis į kairiąją ir dešiniąją priekinę arba užpakalinę šoninę pilvo sienos sritį.

Visą adatą reikia statmenai įsmeigti į švelniai nykščiu ir smiliumi suimtą odos klostę. Odos klostės negalima atleisti tol, kol injekcija nebus užbaigta. Po vaistinio preparato suleidimo injekcijos vietos trinti negalima.

Pastaba, susijusi su užpildytais švirkštais, turinčiais automatinę saugumo sistemą: saugumo sistema suaktyvinama injekcijos pabaigoje (žr. 6.6 skyriuje pateikiamas instrukcijas).

Jeigu pacientas injekciją atlieka pats, jam būtina nurodyti laikytis instrukcijų, pateikiamų šio vaistinio preparato pakuotėje esančiame pacientui skirtame pakuotės lapelyje.

Smūginės dozės injekcija į veną (tik ūminio STEMI indikacijai)

Ūminio STEMI gydymas pradedamas vienos smūginės dozės injekcija į veną, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.
Injekcijai į veną galima naudoti daugiadozį flakoną arba užpildytą švirkštą.
Enoksaparino natrio druską reikia leisti per intraveninę sistemą. Jos negalima maišyti ar vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais. Siekiant išvengti galimo enoksaparino natrio druskos susimaišymo su kitais vaistiniais preparatais, pasirinktą intraveninę sistemą būtina praplauti pakankamu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba 5% gliukozės injekciniame vandenyjes kiekiu prieš enoksaparino natrio druskos smūginės dozės leidimą į veną ir po to, kad būtų išvalyta vaistinio preparato leidimo jungtis.
Enoksaparino natrio druską galima saugiai vartoti kartu su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu.

Pradinė smūginė 3 000 TV (30 mg) dozė
Pradinei smūginei 3 000 TV (30 mg) dozei suleisti reikia naudoti enoksaparino natrio druskos graduotą užpildytą švirkštą: reikia išstumti perteklinį tūrį, kad švirkšte liktų tik 3 000 TV (30 mg). Tada 3 000 TV (30 mg) dozę galima tiesiogiai leisti į intraveninę sistemą.

Papildoma smūginė dozė PVAI atveju, jeigu paskutinė dozė po oda suleista likus daugiau nei 8 valandoms iki baliono išpūtimo
Jeigu pacientui atliekama PVAI ir paskutinė dozė po oda buvo suleista likus daugiau nei 8 valandoms iki baliono išpūtimo, reikia į veną suleisti papildomą smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) dozę.

Siekiant užtikrinti, kad būtų suleistas tikslus mažas tūris, vaistinį preparatą rekomenduojama atskiesti iki 300 TV/ml (3 mg/ml).
Norint gauti 300 TV/ml (3 mg/ml) tirpalą, naudojant 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos užpildytą švirkštą, rekomenduojama naudoti 50 ml infuzijų maišelį (t. y. natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalą kaip nurodyta toliau.
Švirkštu iš infuzijų maišelio ištraukiama 30 ml skysčio ir jis išpilamas. Visas 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos užpildyto švirkšto turinys suleidžiamas į maišelyje likusius 20 ml. Maišelio turinys švelniai sumaišomas. Švirkštu įtraukiamas reikiamas praskiesto tirpalo tūris ir suleidžiamas į intraveninę sistemą.

Pabaigus skiedimą, tūrį, kurį reikia injekuoti, galima apskaičiuoti pagal formulę [praskiesto tirpalo tūris (ml) = paciento kūno svoris (kg) x 0,1] arba naudojant toliau esančią lentelę. Praskiestą tirpalą rekomenduojama paruošti prieš pat vartojimą.

Per intraveninę sistemą suleidžiamas tūris po skiedimo užbaigimo, esant 300 TV (3 mg)/ml koncentracijai

Kūno svoris	**Reikiama dozė 30 TV/kg (0,3 mg/kg)**	**Injekuojamas tūris, kai praskiesta iki galutinės 300 TV (3 mg)/ml koncentracijos**	
[kg]	**TV**	**[mg]**	**[ml]**
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injekcija į arterinę atšaką

Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu vaistinis preparatas leidžiamas į dializės apytakos arterinę atšaką.

Gydymo enoksaparino natrio druska ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą

Gydymo enoksaparino natrio druska ir vitamino K antagonistais (VKA) keitimas vienas į kitą
Būtina sustiprinti klinikinės būklės ir laboratorinių tyrimų rodmenų [protrombino laiko, išreikšto kaip tarptautinis normalizuotas santykis (TNS)] stebėjimą, kad būtų stebimas VKA poveikis.
Maksimalus VKA poveikis pasireiškia po tam tikro laikotarpio, todėl gydymą stabilia enoksaparino natrio druskos doze būtina tęsti pakankamą laikotarpį, kol TNS taps palaikomas norimose terapinėse ribose (tai turi būti patvirtinta dviem iš eilės atliktais tyrimais).
VKA vartojantiems pacientams jų vartojimą reikia nutraukti ir pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę suleisti po to, kai TNS tampa mažesnis nei terapinė riba.

Gydymo enoksaparino natrio druska ir tiesioginiais geriamaisiais antikoaguliantais (TGA) keitimas vienas į kitą
Enoksaparino natrio druska gydomiems pacientams jo vartojimą nutraukti ir pradėti vartoti TGA reikia likus 0–2 valandoms iki laiko, kai reikia suleisti kitą enoksaparino natrio druskos dozę (reikia remtis TGA preparato charakteristikų santrauka).
TGA gydomiems pacientams pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę reikia suleisti tuo metu, kai reikia vartoti kitą TGA dozę.

Vartojimas atliekant spinalinę ir epidurinę anesteziją ar juosmeninę punkciją

Jeigu gydytojas nusprendžia suleisti antikoaguliantą, kai atliekama epidurinė ar spinalinė anestezija arba juosmeninė punkcija, rekomenduojama atidžiai stebėti neurologinę būklę, kadangi yra hematomos nugaros smegenyse ir (ar) smegenų kamiene susidarymo rizika (žr. 4.4 skyrių).

- *Dozės, vartojamos profilaktikai*

Būtinas mažiausiai 12 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos profilaktinės dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo.
Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 12 valandų pertrauka.
Jeigu kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., reikia apsvarstyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 24 valandų reikalingumą.
Pradėti gydymą 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze likus 2 valandoms iki operacijos yra nesuderinama su neuroaksialine anestezija.

- *Dozės, vartojamos gydymui*

Būtinas mažiausiai 24 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos gydomosios dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).
Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 24 valandų pertrauka.
Jeigu kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., reikia apsvarstyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 48 valandų reikalingumą.
Pacientams, kurie enoksaparino natrio druskos vartoja du kartus per parą (t. y. po 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą arba 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) turi praleisti antrą enoksaparino natrio druskos dozę, kad būtų pakankama pertrauka prieš kateterio įkišimą ar ištraukimą.

Anti-Xa faktoriaus koncentracija šiais laiko taškais išlieka išmatuojama ir garantijų, kad, kateterį įkišus ar ištraukus po nurodyto laikotarpio, neatsiras hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, nėra.
Panašiai rekomenduojama enoksaparino natrio druskos nevartoti mažiausiai 4 valandas po spinalinės ar epidurinės punkcijos arba kateterio ištraukimo. Toks laikotarpis turi būti paremtas naudos ir rizikos įvertinimu, atsižvelgiant ir į trombozės riziką, ir į kraujavimo, susijusio su procedūra bei paciento rizikos veiksniais, riziką.

4.3 Kontraindikacijos

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti toliau išvardytais atvejais.

- Padidėjęs jautrumas enoksaparino natrio druskai, heparinui ar jo dariniams, įskaitant mažos molekulinės masės heparinus (MMMH), arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvusi su imuniniais mechanizmais susijusi heparino sukelta trombocitopenija (HST) arba antikūnų buvimas kraujyje (taip pat žr. 4.4 skyrių).
- Aktyvus kliniškai reikšmingas kraujavimas ir būklė, kai yra didelė kraujavimo rizika, įskaitant neseniai ištikusį hemoraginį insultą, virškinimo trakto opą, piktybinį naviką (jeigu yra didelė rizika, kad iš jo užkraujuos), neseniai atliktą galvos ar nugaros smegenų arba akių operaciją, patvirtintus ar įtariamus stemplės varikozinius mazgus, arterines-veninės malformacijas, kraujagyslių aneurizmas arba sunkius nugaros ar galvos smegenų kraujagyslių sutrikimus.
- Spinalinė ar epidurinė arba regioninė anestezija, jeigu enoksaparino natrio druskos vartota gydomosiomis dozėmis paskutiniųjų 24 valandų laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

MMMH yra biologiniai vaistiniai preparatai. Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Bendroji informacija

Enoksaparino natrio druskos negalima tiesiogiai (ta pačia doze vienetais) keisti į kitus MMMH, o jų − į enoksaparino natrio druską, kadangi skiriasi šių vaistinių preparatų gamybos procesas, molekulinė masė, specifinis anti-Xa ir anti-IIa aktyvumas, vienetai, dozė, klinikinis veiksmingumas ir saugumas. Dėl šių priežasčių skiriasi jų farmakokinetika ir su tuo susijęs biologinis aktyvumas (pvz., antitrombininis aktyvumas, sąveika su trombocitais). Dėl to būtina atkreipti ypatingą dėmesį į kiekvieno patentinio vaistinio preparato vartojimo instrukciją ir ją tiksliai vykdyti.

Buvusi HST (> 100 dienų laikotarpiu)

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti pacientams, kuriems paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvo su imuniniais mechanizmais susijusi HST arba kraujyje yra antikūnų (žr. 4.3 skyrių). Antikūnų kraujyje gali išlikti kelerius metus.
Enoksaparino natrio druskos būtina ypač atsargiai vartoti pacientams, kuriems buvo pasireiškusi heparino sukelta trombocitopenija (prieš > 100 dienų) ir kurių kraujyje nėra antikūnų. Tokiais atvejais sprendimas dėl enoksaparino natrio druskos vartojimo turi būti priimtas tik atidžiai įvertinus naudą ir riziką bei apsvarsčius gydymo ne heparino dariniais (pvz., danaparoido natrio druska ar lepirudinu) galimybę.

Trombocitų skaičiaus stebėjimas

Vėžiu sergančių pacientų, kurių trombocitų kiekis yra mažesnis nei 80 G/l, gydymo antikoaguliantais paskyrimą būtina apsvarstyti kiekvienu konkrečiu atveju ir rekomenduojama atidžiai stebėti tokius pacientus.

Vartojant MMMH, yra su antikūnais susijusios HST pasireiškimo rizika. Trombocitopenija paprastai pasireiškia laikotarpiu nuo 5 iki 21 enoksaparino natrio druskos vartojimo dienos.
HST rizika yra didesnė pooperaciniams pacientams, dažniausiai ji pasireiškia po širdies operacijų ir vėžiu sergantiems pacientams.
Dėl to trombocitų skaičių rekomenduojama tirti prieš pradedant gydymą enoksaparino natrio druska ir vėliau reguliariai jo metu.
Jeigu yra HST rodančių klinikinių simptomų (bet koks naujas arterijų ir (arba) venų tromboembolijos epizodas, bet koks skausmingas odos pažeidimas injekcijos vietoje, bet kokia alerginė ar anafilaktoidinė reakcija gydymo metu), būtina ištirti trombocitų skaičių. Pacientai turi žinoti, kad gali atsirasti tokių simptomų, ir tokiu atveju informuoti savo šeimos gydytoją.
Patvirtinus reikšmingą trombocitų skaičiaus sumažėjimą (30–50 %, palyginti su pradiniu rodmeniu), reikia nedelsiant nutraukti gydymą enoksaparino natrio druska ir pradėti taikyti kitą gydymą ne heparinų tipo antikoaguliantais.

Kraujavimas

Kaip ir vartojant kitų antikoaguliantų, kraujavimas gali prasidėti bet kurioje kūno vietoje. Prasidėjus kraujavimui, reikia išsiaiškinti jo vietą ir pradėti atitinkamai gydyti.
Enoksaparino natrio druskos, kaip ir bet kokio kito antikoagulianto, reikia vartoti atsargiai, kai yra būklė, kurios metu padidėja kraujavimo pavojus, pvz.:

- sutrikusi hemostazė;
- buvusi pepsinė opa;
- neseniai ištikęs išeminis insultas;
- sunki arterinė hipertenzija;
- neseniai pasireiškusi diabetinė retinopatija;
- neurochirurginė ar oftalmologinė operacija;
- kartu vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Laboratoriniai tyrimai

Vartojant dozes, skirtas venų tromboembolijos profilaktikai, enoksaparino natrio druska nedaro reikšmingos įtakos kraujavimo laikui ir bendrų kraujo krešėjimo tyrimų rodmenims bei neveikia trombocitų agregacijos ar fibrinogeno jungimosi prie trombocitų.
Vartojant didesnes dozes, gali pailgėti dalinis aktyvintasis tromboplastino laikas (DATL) ir aktyvintasis krešėjimo laikas (AKL). DATL ir AKL pailgėjimo ryšys su enoksaparino natrio druskos antitromboziniu poveikiu nėra tiesinis, todėl minėti tyrimai nėra tinkami ir patikimi enoksaparino natrio druskos poveikiui stebėti.

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija negali būti atliekamos 24 valandų laikotarpiu po terapinės enoksaparino natrio druskos dozės pavartojimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).
Aprašyta atvejų, kai pacientams, kuriems kartu buvo skiriama enoksaparino natrio druskos ir atliekama spinalinė ar epidurinė anestezija, atsirado hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, sukėlusi ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių. Tokie reiškiniai yra reti, kai kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) arba mažesnė enoksaparino natrio druskos dozė. Tokio poveikio rizika yra didesnė, jeigu naudojami pooperaciniai ilgalaikiai epiduriniai kateteriai, kartu vartojama kitų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų, pvz., nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU), atliekama traumuojanti ar kartotina epidurinė ar spinalinė punkcija arba pacientui jau buvo operuotas stuburas, arba jis yra deformuotas.

Jeigu sukeliama epidurinė ar spinalinė anestezija (analgezija) arba atliekama juosmeninė punkcija, norint sumažinti su enoksaparino natrio druskos vartojimu susijusio kraujavimo riziką, reikia atsižvelgti į enoksaparino natrio druskos farmakokinetiką (žr. 5.2 skyrių). Įkišti ir ištraukti epidurinį kateterį ar atlikti juosmeninę punkciją geriausiai tada, kai enoksaparino natrio druskos antikoaguliacinis poveikis yra silpnas; vis dėlto tikslus laikotarpis, per kurį antikoaguliacinis poveikis kiekvienam pacientui tampa pakankamai silpnas, nėra žinomas. Jeigu paciento kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., į tai būtina atsižvelgti, kadangi enoksaparino natrio druskos eliminacija gali pailgėti (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu gydytojas nusprendžia pacientui, kuriam sukeliama epidurinė arba spinalinė anestezija (analgezija) ar atliekama juosmeninė punkcija, skirti antikoaguliantų, būtina dažnai tirti, ar neatsiranda bet kokių neurologinių sutrikimų požymių ar simptomų, pvz., skausmo nugaros vidurinėje linijoje, sensorinio ir motorinio deficito (kojų tirpimo ar silpnumo), žarnyno ir (arba) šlapimo pūslės disfunkcijos. Pacientą reikia perspėti, kad, pastebėjęs bet kurį iš paminėtų požymių ar simptomų, jis nedelsdamas apie tai informuotų gydytoją. Įtarus, kad atsirado spinalinės hematomos požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nustatyti diagnozę ir pradėti gydymą; būtina apsvarstyti nugaros smegenų dekompresijos reikalingumą, nors toks gydymas gali ir nepadėti išvengti neurologinio pažeidimo ar jį pašalinti.

Odos nekrozė / odos vaskulitas

Gauta pranešimų apie odos nekrozę ir odos vaskulitą vartojant MMMH, tokiu atveju būtina nedelsiant nutraukti gydymą.

Perkutaninės vainikinių arterijų revaskuliarizacijos procedūros

Siekiant sumažinti kraujavimo riziką po kraujagyslių instrumentinių procedūrų gydant nestabiliąją krūtinės anginą, NSTEMI ir ūminį STEMI, reikia tiksliai laikytis rekomenduojamų pertraukų tarp enoksaparino natrio druskos dozių leidimo. Svarbu pasiekti, kad po PVAI nekraujuotų iš punkcijos vietos. Jeigu naudojama punkcijos vietą užsandarinanti priemonė, įmovą galima ištraukti iš karto. Jeigu punkcijos vieta užspaudžiama rankiniu būdu, įmovą galima pašalinti praėjus 6 valandoms nuo paskutinės enoksaparino natrio druskos injekcijos į veną ar po oda. Jeigu gydymas enoksaparino natrio druska tęsiamas įmovą ištraukus, kita enoksaparino natrio druskos dozė leidžiama ne anksčiau kaip po 6–8 valandų. Reikia stebėti, ar nėra kraujavimo arba hematomos susidarymo požymių procedūros vietoje.

Ūminis infekcinis endokarditas

Heparino paprastai nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie serga ūminiu infekciniu endokarditu, kadangi kyla kraujavimo į smegenis rizika. Jeigu manoma, kad toks gydymas neabejotinai būtinas, sprendimą būtina priimti tik atidžiai įvertinus individualią naudą ir riziką.

Protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo trombozės profilaktikai tyrimų su pacientais, kuriems protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai, neatlikta. Buvo pavienių protezuotų širdies vožtuvų trombozės atvejų pacientams, kurie turėjo protezuotų mechaninių širdies vožtuvų ir trombozės profilaktikai vartojo enoksaparino natrio druskos. Tokių atvejų vertinimą apsunkina kiti buvę rizikos veiksniai, įskaitant kitas ligas, ir nepakankami klinikiniai duomenys. Kai kuriais iš šių atvejų pacientės buvo nėščios moterys ir trombozė sukėlė moters bei vaisiaus mirtį.

Nėščios moterys, turinčios protezuotų mechaninių širdies vožtuvų

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo tromboembolijos profilaktikai tyrimų su nėščiomis moterimis, turinčiomis mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, neatlikta. Klinikinio tyrimo metu nėščios moterys, turinčios mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, vartojo enoksaparino natrio druskos (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) tromboembolijos profilaktikai. 2 iš 8 moterų susidarė kraujo krešulių, užkimšusių vožtuvus bei sukėlusių moters ir vaisiaus mirtį. Po enoksaparino natrio druskos pateikimo į rinką gauta pavienių pranešimų apie protezuotų mechaninių širdies vožtuvų trombozę nėščioms moterims, enoksaparino natrio druskos vartojusioms tromboembolijos profilaktikai. Tromboembolijos rizika gali būti didesnė nėščioms moterims, turinčioms protezuotų mechaninių širdies vožtuvų.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams, vartojantiems enoksaparino natrio druskos profilaktinėmis dozėmis, kraujavimo rizikos padidėjimo nepastebėta. Vis dėlto senyviems pacientams (ypač 80 metų ir vyresniems) didesnė kraujavimo komplikacijų pasireiškimo rizika gali būti vartojant terapines dozes. Rekomenduojamas atidus klinikinis stebėjimas, be to, reikia apsvarstyti dozės mažinimo galimybę vyresniems kaip 75 metų pacientams, gydomiems nuo STEMI (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, padidėja enoksaparino natrio druskos ekspozicija, todėl didėja kraujavimo rizika. Rekomenduojama atidžiai stebėti tokių pacientų klinikinę būklę, be to, galima apsvarstyti biologinio anti-Xa aktyvumo parametrų stebėjimo reikalingumą (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.
Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–30 ml/min.), enoksaparino natrio druskos ekspozicija reikšmingai padidėja, todėl rekomenduojama koreguoti profilaktikai ar gydymui vartojamas dozes (žr. 4.2 skyrių).
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) arba lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama.

Sutrikusi kepenų funkcija

Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi didėja kraujavimo rizika. Dozės koregavimas remiantis anti-Xa aktyvumo stebėjimu pacientams, kurie serga kepenų ciroze, nėra patikimas ir todėl nerekomenduojamas (žr. 5.2 skyrių).

Mažas kūno svoris

Nustatyta, kad profilaktinėmis pagal kūno svorį nekoreguotomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos ekspozicija mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg) būna didesnė, todėl gali padidėti kraujavimo rizika. Rekomenduojamas atidus klinikinis tokių pacientų stebėjimas (žr. 5.2 skyrių).

Nutukę pacientai

Nutukusiems pacientams yra didesnė tromboembolijos rizika. Profilaktinių dozių saugumas ir veiksmingumas nutukusiems pacientams (kūno masės indeksas > 30 kg/m²) nebuvo iki galo nustatyti ir bendros nuomonės dėl dozės koregavimo nėra. Tokie pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar neatsiranda tromboembolijos požymių ir simptomų.

Hiperkalemija

Heparinas gali slopinti aldosterono išsiskyrimą iš antinksčių ir dėl to sukelti hiperkalemiją (žr. 4.8 skyrių), ypač pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, lėtiniu inkstų nepakankamumu, kuriems prieš pradedant gydymą jau yra metabolinė acidozė arba kurie jau vartoja kalio kiekį didinančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių). Reikia reguliariai matuoti kalio kiekį plazmoje, ypač didesnės rizikos grupės pacientams.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė

Buvo pranešta apie su gydymu enoksaparinu susijusią ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP), kurios dažnis nežinomas. Išrašant receptą pacientus reikia informuoti apie požymius bei simptomus ir atidžiai stebėti, ar nepasireiškė odos reakcijų. Jei pasireiškia tas reakcijas leidžiančių įtarti požymių ir simptomų, enoksaparino vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti alternatyvų gydymą (pagal aplinkybes).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu nerekomenduojama

Hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai (žr. 4.4 skyrių)

Tam tikrų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų vartojimą rekomenduojama nutraukti prieš gydymo enoksaparino natrio druska pradžią, nebent jeigu yra neabejotinų jų vartojimo tęsimo indikacijų. Jeigu toks kombinuotasis gydymas būtinas, enoksaparino natrio druską reikia vartoti atidžiai stebint paciento klinikinę būklę bei atitinkamus laboratorinius rodmenis. Tokie vaistiniai preparatai yra:

- sisteminio poveikio salicilatai, acetilsalicilo rūgštis uždegimą malšinančiomis dozėmis ir NVNU, įskaitant ketoroloaką;
- kiti trombolitikai (pvz., alteplazė, reteplazė, streptokinazė, tenekteplazė, urokinazė) ir antikoaguliantai (žr. 4.2 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu reikia atsargiai

Toliau išvardytų vaistinių preparatų kartu su enoksaparino natrio druska galima vartoti atsargiai.

- *Kiti hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai, pvz.:*
  - trombocitų agregacijos inhibitoriai, įskaitant antiagregacinėmis (kardioprotekcinėmis) dozėmis vartojamą acetilsalicilo rūgštį, klopidogrelį, tiklopidiną ir glikoproteino IIb/IIIa antagonistus, skirtus vartoti nuo ūminio koronarinio sindromo, nes yra kraujavimo rizika;
  - dekstranas 40;
  - sisteminio poveikio gliukokortikoidai.

- *Kalio kiekį didinantys vaistiniai preparatai*

Kalio kiekį serume didinančių vaistinių preparatų vartoti kartu su enoksaparino natrio druska galima, tačiau būtina atidžiai stebėti klinikinę būklę ir laboratorinius rodmenis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra duomenų apie tai, kad antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą vartojamas enoksaparinas prasiskverbtų per moters placentą. Tokios informacijos apie pirmąjį nėštumo trimestrą nėra.
Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio toksinio poveikio vaisiui ar teratogeninio poveikio (žr. 5.3 skyrių). Tyrimai su gyvūnais parodė, kad per placentą prasiskverbia minimalus enoksaparino kiekis.
Nėštumo laikotarpiu enoksaparino natrio druskos galima vartoti tik tada, kai gydytojas nusprendžia, kad tai neabejotinai būtina.

Nėščias enoksaparino natrio druska gydomas moteris reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda kraujavimo arba per stipraus antikoaguliacinio poveikio požymių, ir įspėti apie kraujavimo riziką. Turimi duomenys rodo, kad nėra įrodymų, jog padidėja kraujavimo, trombocitopenijos ar osteoporozės rizika, palyginti su būnančia moterims, kurios nėra nėščios, išskyrus nėščias moteris, kurioms yra protezuotų širdies vožtuvų (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu planuojama epidurinė anestezija, prieš tai rekomenduojama nutraukti enoksaparino natrio druskos vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar nepakitusio enoksaparino išsiskiria į motinos pieną. Į žindančių žiurkių pieną pateko labai nedaug enoksaparino ar jo metabolitų.
Per burną pavartotos enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina. *Inhixa* gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie enoksaparino natrio druskos poveikį vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enoksaparino natrio druska gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Enoksaparino natrio druskos poveikis vertintas atlikus klinikinius tyrimus, kurių metu enoksaparino natrio druskos vartojo daugiau kaip 15 000 pacientų. Iš jų 1 776 pacientai, kuriems buvo tromboembolinių komplikacijų rizika, vaistinio preparato vartojo GVT profilaktikai po ortopedinių ar pilvo operacijų, 1 169 terapiniai pacientai, kurie sirgo ūmine terapine liga ir kurių galėjimas judėti

buvo labai apribotas, vaistinio preparato vartojo GVT profilaktikai, 559 pacientai vaistinio preparato vartojo GVT gydyti (plaučių embolijos (PE) buvo arba nebuvo), 1 578 pacientai vaistinio preparato vartojo nestabiliajai krūtinės anginai ir ne Q bangos miokardo infarktui gydyti, 10 176 pacientai vaistinio preparato vartojo ūminiam STEMI gydyti.

Enoksaparino natrio druskos dozavimo schema šių klinikinių tyrimų metu skyrėsi ir priklausė nuo indikacijos. Pacientams po operacijos bei terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, kurių gebėjimas judėti buvo labai apribotas, GVT profilaktikai kartą per parą po oda buvo leidžiama 4 000 TV (40 mg) dozė. Nuo GVT (kartu su PE arba be jos) gydytiems pacientams kas 12 valandų po oda buvo leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) arba kartą per parą po oda buvo leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė. Klinikinių nestabiliosios krūtinės anginos ir ne Q bangos miokardo infarkto gydymo tyrimų metu kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė, o klinikinių ūminio STEMI gydymo tyrimų metu iš pradžių į veną leista smūginė 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, po to kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė.

Klinikinių tyrimų metu nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo kraujavimas, trombocitopenija ir trombocitozė (žr. 4.4 skyrių ir toliau esantį poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“).

Pacientų, sergančių aktyviu vėžiu, GVT ir PE gydymo enoksaparinu saugumo duomenys yra panašūs į GVT ir PE gydymo saugumo profilį.

Buvo pranešta apie su gydymu enoksaparinu susijusią ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP) (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateikiami duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas klinikinių tyrimų metu bei praneštas poregistracinio stebėjimo metu („*“ rodo reakcijas, apie kurias duomenų gauta poregistracinio stebėjimo metu).
Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinimas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai
- Dažni: kraujavimas, hemoraginė anemija*, trombocitopenija, trombocitozė.
- Reti: eozinofilija*.
- Reti: imuninės alerginės trombocitopenijos su tromboze atvejai; kai kuriems pacientams trombozė komplikavosi organų infarktu ar galūnių išemija (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės sistemos sutrikimai
- Dažni: alerginė reakcija.
- Reti: anafilaksinė ar anafilaktoidinė reakcija, įskaitant šoką*.

Nervų sistemos sutrikimai
- Dažni: galvos skausmas*.

Kraujagyslių sutrikimai
- Reti: spinalinė hematoma* (arba hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną). Tokios reakcijos sukėlė įvairaus sunkumo neurologinius pažeidimus, įskaitant ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

- Labai dažni: kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas (daugiausia transaminazių, viršutinė normos riba viršijama > 3 kartus).
- Nedažni: hepatoceliulinis kepenų pažeidimas*.
- Reti: cholestazinis kepenų pažeidimas*.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai
- Dažni: dilgėlinė, niežėjimas, eritema.
- Nedažni: pūslinis dermatitas.
- Reti: alopecija*.
- Reti: odos vaskulitas*, odos nekrozė*, paprastai pasireiškianti injekcijos vietoje (prieš tai paprastai atsiranda purpura ar infiltruotų ir skausmingų eriteminių dėmių).
  Mazgeliai injekcijos vietoje* (uždegimo apimti mazgeliai, o ne enoksaparinu užpildyti cistiniai dariniai). Toks poveikis išnyksta po kelių dienų, gydymo nutraukti nereikia.
- Dažnis nežinomas: Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ŪGEP)

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai
- Reti: osteoporozė* po ilgalaikio gydymo (ilgesnio kaip 3 mėnesiai).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai
- Dažni: hematoma injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, kitokia injekcijos vietos reakcija (pvz., edema, kraujavimas, padidėjęs jautrumas, uždegimas, sukietėjimas, skausmas ar reakcija).
- Nedažni: lokalus dirginimas, odos nekrozė injekcijos vietoje.

Tyrimai
- Reti: hiperkalemija* (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

<u>Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas</u>
Kraujavimas
Tokios reakcijos apėmė ir sunkų kraujavimą, atsiradusį ne daugiau kaip 4,2 % pacientų (chirurginių pacientų). Kai kuriais atvejais pacientai mirė. Toliau išvardytos hemoraginės komplikacijos chirurginiams pacientams buvo laikomos sunkiomis: (1) kraujavimas, sukėlęs kliniškai reikšmingą sutrikimą, (2) kraujavimas, kai hemoglobino koncentracija sumažėjo ≥ 2 g/dl arba reikėjo perpilti 2 ar daugiau vienetų kraujo produktų. Retroperitoninis ir intrakranijinis kraujavimas visada buvo laikomas sunkiu.
Kaip ir vartojant kitokių antikoaguliantų, kraujavimas gali pasireikšti tais atvejais, kai yra susijusių rizikos veiksnių, pvz., yra kraujavimą sukelti galintis organų pažeidimas, atliekama invazinė procedūra arba vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	*Labai dažni* **Kraujavimas** [α] *Reti* **Retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni* **Kraujavimas** [α]	*Labai dažni* **Kraujavimas** [α] *Nedažni:* **Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni* [b]: ***Hemoragija***	*Dažni* **Kraujavimas** [α] *Reti* **Retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni:* **Kraujavimas** [α] *Nedažni:* **Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas**

[α]: pvz., hematoma, ekchimozė ne injekcijos vietoje, žaizdos hematoma, hematurija, epistaksė ir kraujavimas iš virškinimo trakto.
[b]: dažnis, pagrįstas retrospektyviniu registro tyrimu, kuriame dalyvavo 3526 pacientai (žr. 5.1 skyrių)

Trombocitopenija ir trombocitozė (žr. 4.4 skyrių Trombocitų skaičiaus stebėjimas)

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	*Labai dažni* **Trombocitozė**[β] *Dažni* **Trombocitopenija**	*Nedažni:* **Trombocitopenija**	*Labai dažni* **Trombocitozė**[β] *Dažni* **Trombocitopenija**	*Nežinoma:* ***Trombocitopenija***	*Nedažni:* **Trombocitopenija**	*Dažni* **Trombocitozė**[β]**, trombocitopenija** *Labai reti* **Imuninė alerginė trombocitopenija**

[β]: Trombocitų kiekio padidėjimas >400 g/l

Vaikų populiacija

Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti (žr. 4.2 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Požymiai ir simptomai

Atsitiktinis enoksaparino natrio druskos perdozavimas į veną, ekstrakorporaliai ar po oda gali sukelti hemoraginių komplikacijų. Išgerto (net labai didelėmis dozėmis) enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina.

Gydymas

Antikoaguliacinį poveikį didele dalimi galima neutralizuoti lėtai į veną leidžiant protamino. Protamino dozė priklauso nuo suleistos enoksaparino natrio druskos dozės. 1 mg protamino neutralizuoja 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos, suleistos per paskutines 8 valandas, antikoaguliacinį poveikį. Jeigu po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjo daugiau kaip 8 valandos arba nuspręsta, kad reikia antros protamino dozės, galima suleisti 0,5 mg protamino kiekvienam 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos. Po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjus 12 valandų, protamino vartoti gali nereikėti. Vis dėlto net didelės protamino dozės neutralizuoja ne visą enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumą (daugiausiai – apie 60 %) (žr. protamino druskų vartojimo informaciją).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai vaistai, heparino preparatai, ATC kodas – B01A B05

Inhixa yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

Farmakodinaminis poveikis
Enoksaparinas yra mažos molekulinės masės heparinas (MMMH), kurio vidutinė molekulinė masė yra apie 4 500 daltonų ir kuriam būdingas atskiras įprastinio heparino antitrombozinis ir antikoaguliacinis poveikis. Veiklioji medžiaga yra natrio druska.

In vitro išgrynintose sistemose enoksaparino natrio druska sukelia stiprų anti-Xa krešėjimo faktoriaus poveikį (maždaug 100 TV/mg) ir silpną anti-IIa faktoriaus ar antitrombininį poveikį (maždaug 28 TV/mg), poveikio santykis yra 3,6. Tokį antikoaguliacinį poveikį lemia antitrombinas III (ATIII), žmogaus organizme sukeliantis antitrombozinį poveikį.

Tyrimų su sveikais savanoriais, pacientais ir ikiklinikiniais modeliais metu greta anti-Xa ir anti-IIa aktyvumo nustatytos ir kitos antitrombozinės ir uždegimą slopinančios enoksaparino savybės. Tokios savybės yra nuo ATIII priklausomas kitų koaguliacijos veiksnių, pvz., VIIa faktoriaus, slopinimas, endogeninio audinių faktoriaus grandinės inhibitoriaus (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) išsiskyrimo skatinimas bei von Willebrando faktoriaus (vWF) išsiskyrimo iš kraujagyslių endotelio į kraujotaką slopinimas. Žinoma, kad šie faktoriai lemia bendrą antitrombozinį enoksaparino poveikį. Vartojama profilaktikai enoksaparino natrio druska nesukelia reikšmingo poveikio DATL. Jeigu enoksaparino natrio druskos vartojama gydymui, stipriausio poveikio metu DATL gali pailgėti 1,5–2,2 karto, palyginti su kontroliniu rodmeniu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Su operacija susijusios venų tromboembolijos profilaktika

Pailginta VTE profilaktika po ortopedinės operacijos
Dvigubai koduoto pacientų, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija, pailgintos profilaktikos tyrimo metu 179 pacientai, kuriems nebuvo venų tromboembolijos ir kurie iš pradžių

(hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n = 90), arba placebo (n = 89). GVT dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebu, PE atvejų nebuvo. Sunkaus kraujavimo reiškinių nebuvo. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)	**Placebas kartą per parą po oda n (%)**
Visi pacientai, kuriems taikyta pailginta profilaktika	90 (100)	89 (100)
Visi VTE atvejai (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Visi GVT atvejai (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p rodmuo, palyginti su placebu = 0,008 #p rodmuo, palyginti su placebu = 0,537		

Antrojo dvigubai koduoto tyrimo metu 262 pacientai, kuriems nebuvo VTE, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n = 131), arba placebo (n = 131). Panašiai kaip ir pirmojo tyrimo metu, sutrikimų dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebu, vertinant ir visus VTE atvejus (21 [16 %] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 45 [34,4 %] placebo grupėje; p = 0,001), ir proksimalinės GVT atvejus (8 [6,1 %] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 28 [21,4 %] placebo grupėje; p = < 0,001). Sunkaus kraujavimo reiškinių skirtumų enoksaparino natrio druskos ir placebo grupėse nebuvo.

Pailginta GVT profilaktika po onkologinės operacijos
Dvigubai koduoto, daugiacentrio tyrimo metu buvo lyginami keturių savaičių ir vienos savaitės profilaktikos enoksaparino natrio druska saugumas ir veiksmingumas vertinant 332 pacientus, kuriems buvo atlikta planinė onkologinė pilvo ar dubens srities operacija. Pacientai 6–10 dienų laikotarpiu kasdien vartojo enoksaparino natrio druskos (4 000 TV (40 mg) po oda), ir po to buvo atsitiktinai priskirti kitą 21 dieną vartoti enoksaparino natrio druskos arba placebo. Laikotarpiu tarp 25 ir 31 dienos arba greičiau, jeigu atsirado venų tromboembolijos simptomų, buvo atlikta abipusė venografija. Pacientai buvo stebimi tris mėnesius. Keturių savaičių profilaktika enoksaparino natrio druska, palyginti su vienos savaitės profilaktika enoksaparino natrio druska, po onkologinės pilvo ar dubens srities operacijos reikšmingai sumažino venografija nustatytos trombozės dažnį. Venų tromboembolijos dažnis dvigubai koduotos fazės pabaigoje buvo 12,0 % (n = 20) placebo grupėje ir 4,8 % (n = 8) enoksaparino natrio druskos grupėje; p = 0,02. Skirtumas išliko ir po trijų mėnesių [13,8 %, palyginti su 5,5 % (n = 23, palyginti su 9), p = 0,01]. Kraujavimo ar kitų komplikacijų dažnio skirtumų dvigubai koduotu ar stebėjimo laikotarpiu nebuvo.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, jeigu tikėtinas gebėjimo judėti apribojimas

Dvigubai koduoto, daugiacentrio, paralelinių grupių tyrimo metu buvo lyginamas kartą per parą po oda leidžiamos 2 000 TV (20 mg) arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozės ir placebo poveikis GVT profilaktikai terapiniams pacientams, kurie sirgo ūmine liga ir kurių gebėjimas judėti buvo reikšmingai apribotas (apibūdinama kaip < 10 metrų nueinama distancija per ≤ 3 dienas). Į šį tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie sirgo širdies nepakankamumu (III arba IV NYHA klasės), ūminiu kvėpavimo nepakankamumu ar komplikuotu lėtiniu kvėpavimo nepakankamumu ir ūmine infekcine ar reumatine liga ir kuriems buvo bent vienas VTE rizikos veiksnys (amžius ≥ 75 metų, vėžys, buvusi VTE, nutukimas, venų varikozės, gydymas hormonais ir lėtinis širdies ar kvėpavimo nepakankamumas).
Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 1 102 pacientai, iš jų gydyti 1 073. Gydymas buvo tęsiamas 6–14 dienų (trukmės mediana 7 dienos). Kartą per parą po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, palyginti su placebu, reikšmingai sumažino VTE dažnį. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 2 000 TV (20 mg) kartą per parą po oda n (%)	**Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)**	**Placebas n (%)**
Visi terapiniai pacientai, gydyti ūminės ligos laikotarpiu	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Visi VTE atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Visi GVT atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venų tromboembolijos reiškiniai, įskaitant GVT, PE ir mirtį, jeigu laikyta, kad jos priežastis buvo tromboembolija * p rodmuo, palyginti su placebu = 0,0002			

Maždaug 3-ąjį mėnesį po įtraukimo VTE dažnis išliko reikšmingai mažesnis gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze grupėje, palyginti su placebo grupe.
Bendrasis ir sunkių kraujavimo reiškinių dažnis buvo atitinkamai 8,6 % ir 1,1 % placebo grupėje, 11,7 % ir 0,3 % gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje bei 12,6 % ir 1,7 % gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje.

GVT su PE ar be jos gydymas

Daugiacentrio paralelinių grupių tyrimo metu 900 pacientų, kuriems buvo ūminė kojų GVT su PE arba be jos, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir buvo pradėtas gydymas ligoninėje (i) kartą per parą po oda leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze, (ii) kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze arba (iii) smūgine į veną suleista 5 000 TV heparino doze, po to taikant nuolatinę heparino infuziją (siekiant, kad DATL būtų 55–85 sekundės). Iš viso tyrimo metu į atsitiktines imtis buvo suskirstyti 900 pacientų ir visi jie buvo gydyti. Be to, visi pacientai vartojo varfarino natrio druskos (dozė koreguota pagal protrombino laiką, siekiant, kad TNS būtų 2,0–3,0), toks gydymas buvo pradėtas 72 valandų laikotarpiu iki gydymo enoksaparino natrio druska arba įprastinio gydymo heparinu pradžios ir tęstas 90 dienų. Gydymas enoksaparino natrio druska arba įprastinis gydymas heparinu tęstas ne trumpiau kaip 5 dienas bei tol, kol buvo pasiektas tikslinis varfarino natrio druskos poveikis, vertinant TNS. Abi gydymo enoksaparino natrio druska schemos buvo ekvivalentiškos įprastiniam gydymui heparinu, vertinant pasikartojančios venų tromboembolijos (GVT ir (arba) PE) riziką. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 150 TV/kg (1,5 mg/kg) kartą per parą po oda n (%)	**Enoksaparino natrio druska 100 TV/kg (1 mg/kg) du kartus per parą po oda n (%)**	**Heparinas pagal DATL koreguojamas intraveninis gydymas n (%)**
Visi gydyti pacientai, kuriems buvo GVT (su PE arba be jos)	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Visi VTE atvejai (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Visi GVT atvejai (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venų tromboembolijos reiškiniai (GVT ir (arba) PE) * Skirtumo tarp gydymo grupių 95 % pasikliautinieji intervalai, vertinant visus VTE atvejus, buvo: - enoksaparino natrio druska kartą per parą, palyginti su heparinu (nuo -3,0 iki 3,5), - enoksaparino natrio druska kas 12 valandų, palyginti su heparinu (nuo -4,2 iki 1,7).			

Sunkaus kraujavimo reiškinių atsirado 1,7 % pacientų kartą per parą vartojamos 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje, 1,3 % − du kartus per parą vartojamos 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje ir 2,1 % − heparino grupėje.

Gilių venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinis gydymas ir jų pasikartojimo prevencija aktyviu vėžiu sergantiems pacientams

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo nedidelis pacientų skaičius, pastebėtas pasikartojančios VTE dažnis pacientams, kurie buvo gydomi enoksaparinu, vartojamu vieną ar du kartus per parą nuo 3 iki 6 mėnesių, yra panašus kaip ir vartojant varfariną.

Veiksmingumas realiomis sąlygomis buvo vertinamas 4451 pacientui, sergančiam simptomine VTE ir aktyviu vėžiu, grupėje iš tarptautinio pacientų, sergančių VTE ir kitomis trombozinėmis ligomis, registro RIETE. 3526 pacientams iki 6 mėnesių buvo leidžiama po oda enoksaparino, o 925 pacientams – tinzaparino arba dalteparino. Iš 3526 pacientų, gydomų enoksaparinu, 891 pacientui pradiniam gydymui skirta 1,5 mg/kg vieną kartą per parą ir gydymas pratęstas iki 6 mėnesių (vien tik vieną kartą per parą), 1854 pacientai buvo gydomi pradine 1,0 mg/kg doze du kartus per parą režimu ir pratęstu gydymu iki 6 mėnesių (vien tik du kartus per parą), o 687 pacientai buvo gydomi pradine 1,0 mg/kg doze du kartus per parą, po to 1,5 mg/kg vieną kartą per parą (du kartus per parą – vieną kartą per parą) pratęsus gydymą iki 6 mėnesių. Vidutinė gydymo trukmė iki režimo pakeitimo ir jos mediana buvo atitinkamai 17 dienų ir 8 dienos. Reikšmingo VTE pasikartojimo dažnio skirtumo tarp abiejų gydymo grupių nebuvo (žr. lentelę), o enoksaparinas atitiko iš anksto nustatytą ne prastesnės gydymo kokybės kriterijų 1,5 (HR, pakoreguotas pagal atitinkamas kovariacines charakteristikas, 0,817, 95 % PI: 0,499-1,336). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp abiejų gydymo grupių dėl santykinės didelio (mirtino ar nemirtino) kraujavimo ir mirties dėl visų priežasčių rizikos nenustatyta (žr. lentelę).

Lentelė. RIETECAT tyrimo veiksmingumo ir saugumo rezultatai

Rezultatas	**Enoksaparinas n =3526**	**Kitas MMMH n =925**	**Koreguotas rizikos santykis enoksaparinas / kitas MMMH [95 % pasikliautinasis**

			intervalas]
VTE pasikartojimas	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Didelis kraujavimas	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Nedidelis kraujavimas	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Visos mirtys	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

MMMH - mažos molekulinės masės heparinas

Toliau pateikiama kiekvieno RIETECAT tyrime naudoto gydymo režimo rezultatų apžvalga tarp 6 mėn. gydymą baigusių pacientų:

6 lentelė. Pacientų, baigusių 6 mėnesių gydymą, 6 mėnesių gydymo rezultatai pagal skirtingus gydymo režimus

Rezultatas N (%) (95 % PI)	**Enoksaparinas visi režimai**	**Enoksaparinas visi režimai**					**ES registruoti MMMH**
		Enoksaparinas kartą per parą	**Enoksaparinas dukart per parą**	**Enoksaparinas nuo dviejų iki vieno karto per parą**	**Enoksaparinas nuo vieno iki dviejų kartų per parą**	**Enoksaparinas Daugiau nei vienas keitimas**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE pasikartojimas	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 %)
Didelis kraujavimas (mirtinas ir nemirtinas)	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 %)
Kliniškai reikšmingi nedideli kraujavimai	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 %)
Mirtis dėl visų priežasčių	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 %)
Mirtina PE arba su kraujavimu susijusi mirtis	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 %)
*Visi duomenys su 95 % PI							

Nestabiliosios krūtinės anginos ir miokardo infarkto be ST pakilimo gydymas

Didelio daugiacentrio tyrimo metu 3 171 pacientas, į jį įtrauktas krūtinės anginos arba miokardo infarkto be Q bangos ūminės fazės metu, buvo priskirtas atsitiktinėms imtims ir kartu su acetilsalicilo rūgštimi (kartą per parą vartojama 100–325 mg doze) kas 12 valandų po oda vartojo 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio enoksaparino natrio druskos dozę arba į veną vartojo nefrakcionuotą hepariną (dozė koreguota pagal DATL). Pacientai turėjo būti gydomi ligoninėje ne trumpiau kaip 2 dienas ir ne ilgiau kaip 8 dienas (iki klinikinės stabilizacijos, revaskuliarizacijos procedūros arba išleidimo iš ligoninės). Pacientai turėjo būti stebimi iki 30 dienų. Enoksaparino natrio druska, palyginti su heparinu, reikšmingai sumažino kombinuotąją krūtinės anginos, miokardo infarkto ir mirties riziką, kuri 14-ąją dieną sumažėjo nuo 19,8 % iki 16,6 % (santykinės rizikos sumažėjimas 16,2 %). Toks kombinuotojo dažnio sumažėjimas išliko po 30 dienų (nuo 23,3 iki 19,8 %, santykinės rizikos sumažėjimas 15 %).
Reikšmingų sunkaus kraujavimo skirtumų nebuvo, tačiau kraujavimas injekcijos po oda vietoje buvo dažnesnis.

Ūminio miokardo infarkto su ST segmento pakilimu gydymas

Didelio daugiacentrio klinikinio tyrimo metu 20 479 ūminio STEMI ištikti pacientai, kuriuos buvo galima gydyti fibrinolitikais, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes ir buvo gydomi arba į veną suleidžiant vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę, iš karto po to po oda suleidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir po to kas 12 valandų po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, arba 48 valandas į veną vartojant nefrakcionuoto heparino (dozė buvo koreguojama pagal DATL). Be to, visi pacientai ne trumpiau kaip 30 dienų buvo gydomi acetilsalicilo rūgštimi. Enoksaparino natrio druskos dozavimas keistas pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir senyviems (75 metų ir vyresniems) pacientams. Enoksaparino natrio druskos injekcijos po oda buvo tęsiamos ne ilgiau kaip aštuonias dienas arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvykdavo anksčiau).
4 716 pacientų buvo atlikta perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI) (kartu su koduotu tiriamuoju vaistiniu preparatu papildomai skiriant antitrombozinį vaistinį preparatą). Vadinasi, enoksaparino natrio druskos vartojusiems pacientams PVAI buvo atliekama vartojant enoksaparino natrio druskos (nekeičiant gydymo) schema, patvirtinta ankstesnių tyrimų metu t. y. jeigu paskutinė dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus mažiau kaip 8 valandoms, papildomos dozės neleista, o jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną leista smūginė 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė.
Vartojant enoksaparino natrio druską, palyginti su nefrakcionuotu heparinu, reikšmingai sumažėjo pagrindinės kombinuotosios vertinamosios baigties (mirties nuo bet kokios priežasties arba pakartotinio miokardo infarkto) dažnis per pirmąsias 30 dienų po atsitiktinių imčių sudarymo (9,9 % enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 12,0 % nefrakcionuoto heparino grupėje), santykinė rizika sumažėjo 17 % ($p < 0,001$).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis, vertinant pagal veiksmingumo baigčių dažnį, pasireiškė po 48 valandų, kai 35 % sumažėjo pakartotinio miokardo infarkto santykinė rizika, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu ($p < 0,001$).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai buvo stabilus visose pagrindiniuose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytus pagal amžių, lytį, miokardo infarkto lokalizaciją, esantį ar nesantį cukrinį diabetą, buvusį ar nebuvusį ankstesnį miokardo infarktą, vartoto fibrinolitiko tipą ir laiką iki gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu.
Enoksaparino natrio druskos poveikis, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu, buvo statistiškai reikšmingai geresnis pacientams, kuriems perkutaninė vainikinių arterijų intervencija buvo atlikta per 30 dienų nuo atsitiktinių imčių sudarymo (santykinė rizika sumažėjo 23 %), ir pacientams, kuriems buvo skirtas tik gydymas vaistiniais preparatais (santykinė rizika sumažėjo 15 %, $p = 0,27$, vertinant sąveiką).
30-ąją dieną kombinuotosios vertinamosios baigties, t. y. mirties, pakartotinio miokardo infarkto ar intrakranijinio kraujavimo (bendrojo palankaus klinikinio poveikio vertinimas) dažnis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis ($p < 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (10,1 %), palyginti su heparino grupe (12,2 %), santykinė rizika sumažėjo 17 % gydymo enoksaparino natrio druska naudai.

Sunkaus kraujavimo dažnis 30-ąją dieną buvo reikšmingai didesnis ($p < 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (2,1 %), palyginti su heparino grupe (1,4 %). Kraujavimas iš virškinimo trakto dažniau pasireiškė enoksaparino natrio druskos grupėje (0,5 %), palyginti su heparino grupe (0,1 %), o intrakranijinio kraujavimo dažnis abiejose grupėse buvo panašus (0,8 % enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 0,7 % heparino grupėje).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai pasireiškė per pirmąsias 30 dienų ir išliko 12 mėnesių stebėjimo laikotarpiu.

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, ciroze sergantiems pacientams (B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) enoksaparino natrio druskos 4 000 TV (40 mg) dozę vartoti vartų venos trombozės profilaktikai yra saugu ir veiksminga. Būtina pastebėti, kad mokslinėje literatūroje pateikiami tyrimai gali turėti trūkumų. Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi jiems didėja kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių), be to, formalių dozės nustatymo tyrimų su ciroze sergančiais pacientais (A, B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) neatlikta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendrosios savybės

Rekomenduojamomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai po vienkartinio ir kartotinio pavartojimo į poodį ir po vienkartinio pavartojimo į veną vertinti pagal anti-Xa (daugiausia) ir anti-IIa aktyvumo plazmoje kitimą. Enoksaparino natrio druskos anti-Xa ir anti-IIa farmakokinetinio poveikio rodmenys kiekybiškai vertinti patvirtintais amidolitiniais metodais.

Absorbcija

Absoliutus po oda suleistos enoksaparino natrio druskos biologinis prieinamumas, skaičiuojant pagal anti-Xa aktyvumą, yra artimas 100 %.

Gali būti vartojamos skirtingos dozės bei formos ir taikomos skirtingos dozavimo schemos. Maksimalus anti-Xa aktyvumas plazmoje atsiranda praėjus 3–5 valandoms po injekcijos po oda ir būna maždaug 0,2, 0,4, 1 ir 1,3 anti-Xa TV/ml, po oda suleidus atitinkamai vieną 2 000 TV, 4 000 TV, 100 TV/kg kūno svorio ir 150 TV/kg kūno svorio (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg kūno svorio ir 1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Į veną suleidus smūginę 3 000 TV (30 mg) dozę ir po to iš karto pradedant po oda kas 12 valandų leisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozes, pradinis maksimalus anti-Xa aktyvumas būna 1,16 TV/ml ($n = 16$) ir vidutinė ekspozicija atitinka 88 % pusiausvyrinio lygio. Pusiausvyrinė koncentracija pasiekiama antrąją gydymo dieną.

Sveikiems savanoriams kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) ir 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozes, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo 2-ąją dieną ir vidutinis ekspozicijos santykis buvo maždaug 15 % didesnis nei būna po vienos dozės pavartojimo. Kartotinai du kartus per parą po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo laikotarpiu nuo 3 iki 4 dienos, vidutinė ekspozicija buvo maždaug 65 % didesnė nei būna po vienos dozės pavartojimo, vidutinis didžiausias ir mažiausias anti-Xa aktyvumas buvo atitinkamai maždaug 1,2 ir 0,52 TV/ml.

Injekcijos tūris ir didesnė kaip 100–200 mg/ml vaistinio preparato koncentracija įtakos farmakokinetikos parametrams sveikų savanorių organizme nedarė.
Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetika vartojant rekomenduojamas dozes yra tiesinė.
Farmakokinetiniai parametrai to paties paciento organizme ir skirtingų pacientų organizmuose svyruoja nedaug. Po oda leidžiant kartonines dozes, kaupimosi nebūna.

Suleidus enoksaparino natrio druskos po oda, anti-IIa aktyvumas plazmoje būna maždaug dešimt kartų mažesnis nei anti-Xa aktyvumas. Vidutinis didžiausias anti-IIa aktyvumas pasiekiamas po injekcijos po oda praėjus maždaug 3–4 valandoms ir būna 0,13 TV/ml ir 0,19 TV/ml, atitinkamai kartotinai du kartus per parą vartojant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir kartą per parą vartojant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Pasiskirstymas

Enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumo tariamasis pasiskirstymo tūris yra panašus į kraujo tūrį (maždaug 4,3 litro).

Biotransformacija

Daugiausia enoksaparino natrio druskos metabolizuojama kepenyse vykstant desulfacijai ir (arba) depolimerizacijai ir susidarant mažesnės molekulinės masės junginiams, kurių biologinis aktyvumas yra gerokai mažesnis.

Eliminacija

Enoksaparino natrio druskos klirensas yra mažas: į veną per 6 valandas suleidus 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę, vidutinis anti-Xa plazmos klirensas būna 0,74 l/val. Eliminacija yra vienfazė, pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 5 valandos po oda suleidus vienkartinę dozę ir 7 valandos vartojant kartotines dozes.
Maždaug 10 % veiklių fragmentų pašalinama per inkstus. Iš viso veiklių ir neveiklių fragmentų forma per inkstus pašalinama 40 % pavartotos dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės
Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, enoksaparino natrio druskos kinetikos pobūdis senyvų pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali, organizme nesiskiria nuo pobūdžio jaunesnių pacientų organizme. Vis dėlto senstant inkstų funkcija silpnėja, todėl senyvų pacientų organizme enoksaparino natrio druskos eliminacija gali būti lėtesnė (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija
Tyrimo, kuriame dalyvavę progresavusia ciroze sergantys pacientai buvo gydomi kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, metu maksimalaus anti-Xa aktyvumo sumažėjimas buvo susijęs su kepenų funkcijos sutrikimo pasunkėjimu (vertinant pagal *Child-Pugh* skalę). Toks pablogėjimas daugiausia buvo susijęs su ATIII kiekio sumažėjimu, sukeltu ATIII sintezės sumažėjimu pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme.

Sutrikusi inkstų funkcija
Nustatyta tiesinė priklausomybė tarp anti-Xa plazmos klirenso ir kreatinino klirenso esant pusiausvyrinei koncentracijai, tai rodo enoksaparino natrio druskos klirenso mažėjimą silpnėjant inkstų funkcijai. Jeigu yra lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, anti-Xa ekspozicija, apskaičiuota pagal plotą po koncentracijos kreive (AUC), esant pusiauvyrinei koncentracijai, nežymiai padidėja. Jeigu yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, AUC (esant pusiauvyrinei koncentracijai) padidėja reikšmingai (vidutiniškai 65 %) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Hemodializė
Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai yra panašūs į nustatytus kontrolinėje populiacijoje, tačiau po vienkartinės 25 TV, 50 TV ar 100 TV/kg kūno svorio (0,25 mg, 0,50 mg ar 1 mg/kg kūno svorio) dozės suleidimo į veną AUC buvo du kartus didesnis, palyginti su kontroliniais rodmenimis.

Kūno svoris
Nutukusiems sveikiems savanoriams (KMI – 30–48 kg/m^2) kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę, nustatytas nežymiai didesnis vidutinis anti-Xa aktyvumo AUC (esant pusiausvyrinei koncentracijai), palyginti su nenutukusiais kontrolinės grupės asmenims, tačiau didžiausias anti-Xa aktyvumas plazmoje nepadidėjo. Vaistinį preparatą leidžiant po oda nutukusiems pacientams, pagal kūno svorį koreguotas klirensas būna mažesnis.

Po oda leidžiant pagal kūno svorį nekoreguotą enoksaparino natrio druskos dozę, po vienkartinės 4 000 TV (40 mg) dozės pavartojimo po oda anti-Xa ekspozicija buvo 52 % didesnė mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir 27 % didesnė mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg), palyginti su normalaus kūno svorio kontrolinių tiriamųjų rodmenimis (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetinė sąveika

Farmakokinetinės sąveikos tarp kartu vartojamų enoksaparino natrio druskos ir trombolitikų nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

13 savaičių trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei šunimis (po oda buvo leidžiama 15 mg/kg kūno svorio paros dozė) ir 26 savaites trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei beždžionėmis (po oda bei į veną buvo leidžiama 10 mg/kg kūno svorio paros dozė) metu enoksaparino natrio druskos nepageidaujamų reakcijų, išskyrus koaguliacijos slopinimą, nepasireiškė.

Enoksaparino natrio druska nesukėlė mutageninio poveikio tyrimų *in vitro* (įskaitant Ames tyrimą ir pelių limfominių ląstelių mutacijos perdavimo tyrimą) metu bei klastogeninio poveikio žmonių limfocitų chromosomų aberacijos tyrimo *in vitro* ir žiurkių kaulų čiulpų chromosomų aberacijos tyrimo *in vivo* metu.

Tyrimų su vaikingomis žiurkių ir triušių patelėmis metu po oda leidžiama iki 30 mg/kg kūno svorio enoksaparino natrio druskos paros dozė teratogeninio poveikio ar toksinio poveikio vaisiui nesukėlė. Po oda vartota enoksaparino natrio druska (paros dozės iki 20 mg/kg kūno svorio) poveikio žiurkių patinų bei patelių vaisingumui bei dauginimosi funkcijai nesukėlė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Injekcija po oda
Inhixa negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

Smūginė injekcija (boliusas) į veną tik ūminio MISSTP atvejais

Enoksaparino natrio druską galima saugiai vartoti kartu su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu (žr. 4.2 skyrių).

6.3 Tinkamumo laikas

Užpildytas švirkštas

3 metai

Vaistinis preparatas, praskiestas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu.

8 valandos

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1 ml tirpalo:
- skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo graduotame švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir juodos spalvos polipropileno stūmoklio koteliu. Švirkštai gali papildomai turėti įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo, arba rankines adatos apsaugas; arba
- skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo graduotame švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir balta polikarbonato stūmoklio koteliu. Švirkštai gali papildomai turėti *UltraSafe Passive* įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo.

Pakuotėje yra:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 arba 90 užpildytų švirkštų
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 arba 50 užpildytų švirkštų su adatos apsaugos
- 6, 10, 12, 20, 24 arba 50 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
- 2 arba 10 užpildytų švirkštų su Ultrasafe Passive adatos apsaugos

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

VARTOJIMO INSTRUKCIJOS: UŽPILDYTI ŠVIRKŠTAI

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą be adatos apsaugos įtaiso

Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kurioje pilvo pusėje ketinate leisti vaistinio preparato. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*

1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.

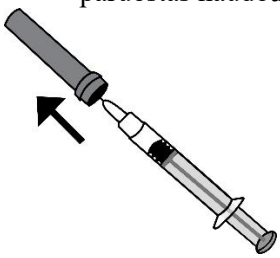
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.

3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.

5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

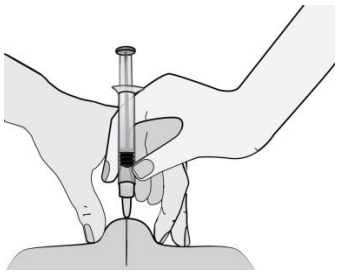


Prieš atlikdami injekciją **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



8) Nykščiu paspauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą.



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą su adatos apsaugos įtaisu

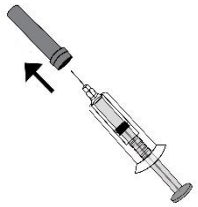
Jūsų užpildytas švirkštas turi prijungtą adatos apsaugos įtaisą, kuris skirtas apsaugoti nuo sužeidimo adata.
Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kurioje pilvo pusėje ketinate leisti vaistinio preparato. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*
1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.
3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.
5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

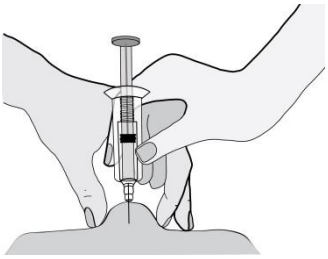


Prieš atlikdami injekciją **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

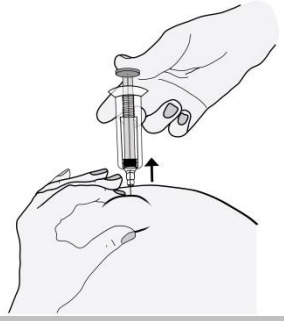
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



8) Nykščiu paspauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą. Neatleiskite stūmoklio!



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Stipriai paspauskite švirkšto stūmoklį. Adatos apsauga, kuri turi plastmasinio cilindro formą, automatiškai persistums ant adatos ir visiškai ją uždengs.



11) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą su UltraSafe Passive apsaugos įtaisu

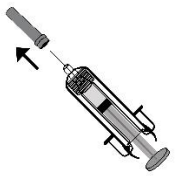
Jūsų užpildytas švirkštas turi prijungtą *UltraSafe Passive* adatos apsaugos įtaisą, kuris skirtas apsaugoti nuo sužeidimo adata.
Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kurioje pilvo pusėje ketinate daryti injekciją. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*
1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.
3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.
5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

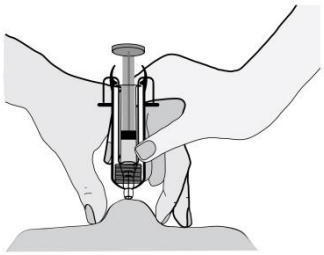


Prieš atlikdami injekciją **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

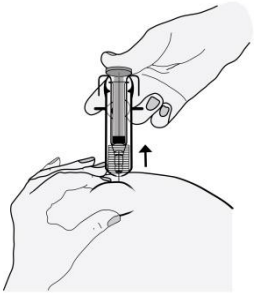
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



8) Nykščiu spauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą. Neatleiskite stūmoklio!



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Paleiskite stūmoklį ir leiskite švirkštui judėti aukštyn tol, kol visa adata bus apsaugota ir užsifiksuos vietoje.



11) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą su rankiniu adatos apsaugos įtaisu

Jūsų užpildytas švirkštas turi prijungtą rankinį adatos apsaugos įtaisą, kuris skirtas apsaugoti nuo sužeidimo adata.
Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.

- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kurioje pilvo pusėje ketinate daryti injekciją. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*

1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.

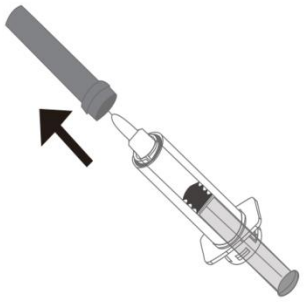
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.

3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.

5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite dangtelį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

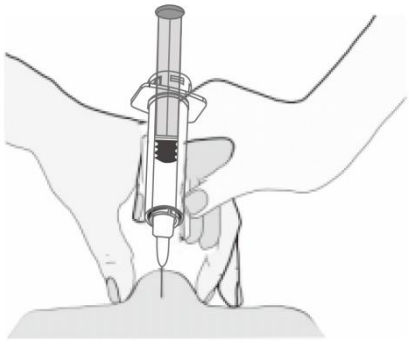


Prieš atlikdami injekciją **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

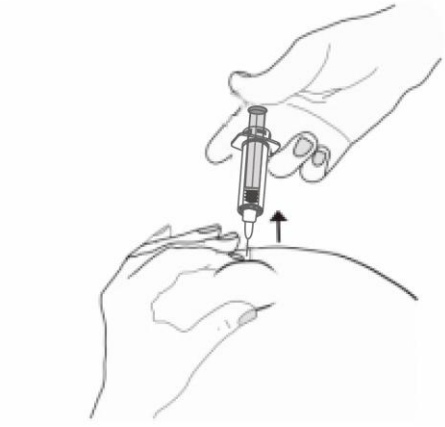
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



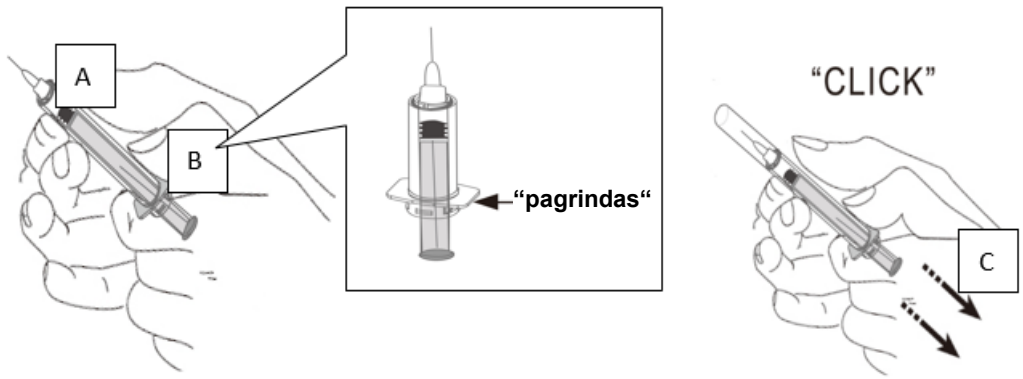
8) Nykščiu spauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą. Neatleiskite stūmoklio!



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Tvirtai laikykite švirkšto mėgintuvėlį viena ranka (A). Kita ranka laikykite pagrindą, švirkšto „sparnus“ (B) ir traukite pagrindą, kol išgirsite spragtelėjimą (C). Dabar panaudota adata yra visiškai apsaugota.



11) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2016 m. rugsėjo 15 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2021 rugpjūčio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 12000 TV (120 mg)/0,8 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 12 000 anti-Xa TV (atitinkamai 120 mg) enoksaparino natrio druskos (*enoxaparinum natricum*) 0,8 ml injekcinio vandens.

Enoksaparino natrio druska yra biologinė medžiaga, gaminama atliekant iš kiaulių žarnų gleivinės gauto heparino benzilo esterio šarminę depolimerizaciją.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte (injekcija).

Skaidrus bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.2 Terapinės indikacijos

Inhixa skirtas vartoti suaugusiesiems toliau nurodytais atvejais.

- Venų tromboembolijos profilaktikai vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams, ypač jeigu atliekamos ortopedinės arba bendrosios chirurgijos, įskaitant onkologinę, operacijos.
- Venų tromboembolijos profilaktikai terapiniams pacientams, kurie serga ūmine liga (pvz., ūminiu širdies nepakankamumu, ūminiu kvėpavimo nepakankamumu, sunkia infekcine arba reumatine liga), jeigu gebėjimas judėti yra apribotas ir yra padidėjusi venų tromboembolijos rizika.
- Giliųjų venų trombozei (GVT) ir plaučių embolijai (PE) gydyti, išskyrus atvejus, kai tikėtina, kad PE gydyti prireiks trombolizinės terapijos arba chirurginio gydymo.
- Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinis gydymas ir jų pasikartojimo prevencija aktyviu vėžiu sergantiems pacientams.
- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu.
- Esant ūminiam koronariniam sindromui:
    - nestabiliajai krūtinės anginai ir miokardo infarktui be ST segmento pakilimo (*non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) gydyti, derinyje su per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi;
    - ūminiam miokardo infarktui su ST segmento pakilimu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) gydyti, įskaitant pacientus, kurie bus gydomi tik vaistiniais preparatais ar kuriems vėliau bus atliekama perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Venų tromboembolijos profilaktika vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams
Individualią tromboembolijos riziką galima nustatyti naudojant validuotą rizikos stratifikavimo modelį.

- Pacientams, kuriems yra vidutinė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 2 000 TV (20 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą. Įrodyta, kad gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze pradėjimas prieš operaciją (iki operacijos likus 2 valandoms) yra veiksmingas ir saugus, atliekant vidutinės rizikos operaciją.
  Vidutinės rizikos pacientams gydymą enoksaparino natrio druska reikia tęsti ne trumpiau kaip 7–10 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Profilaktiką reikia tęsti tol, kol paciento gebėjimas judėti nebebus reikšmingai sumažėjęs.
- Pacientams, kuriems yra didelė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą, gydymą rekomenduojama pradėti likus 12 valandų iki operacijos. Jeigu profilaktiką reikia pradėti anksčiau nei likus 12 valandų iki operacijos (pvz., didelės rizikos pacientams, laukiantiems atidėtos ortopedinės operacijos), paskutinė injekcija turi būti atlikta likus ne daugiau kaip 12 valandų iki operacijos, profilaktika turi būti pratęsta po operacijos praėjus 12 valandų.
  - Jeigu atliekama didelė ortopedinė operacija, rekomenduojama ilgesnė trombozės profilaktika iki 5 savaičių.
  - Jeigu atliekama pilvo ar dubens srities onkologinė operacija, pacientams, kuriems yra didelė venų tromboembolijos (VTE) rizika, rekomenduojama pailginta trombozės profilaktika iki 4 savaičių.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams pacientams
Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą.
Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas mažiausiai 6–14 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Ilgesnio kaip 14 dienų gydymo nauda nenustatyta.

GVT ir PE gydymas
Enoksaparino natrio druska gali būti leidžiama po oda kartą per parą (150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio)) arba du kartus per parą (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio)). Dozavimo schemą gydytojas turi pasirinkti remdamasis individualiu vertinimu, įskaitant tromboembolijos rizikos ir kraujavimo rizikos įvertinimą. 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozė, vartojama kartą per parą, skiriama pacientams, kuriems nėra komplikacijų ir kuriems VTE pasikartojimo rizika yra maža. Du kartus per parą vartojama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė yra skiriama visiems kitiems pacientams, pvz., nutukusiems, sergantiems simptomine PE, vėžiu, pasikartojančia VTE arba proksimaline (klubinės venos [*v. iliaca*]) tromboze.

Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas vidutiniškai 10 dienų. Kai reikia, turi būti pradedami vartoti geriamieji antikoaguliantai (žr. „Gydymo enoksaparino natrio druskos ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą“ 4.2 skyriaus pabaigoje).

Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinio gydymo ir jų pasikartojimo prevencijos pacientams, sergantiems aktyviu vėžiu atveju, gydytojai turi atidžiai įvertinti kiekvieno paciento individualią tromboembolijos ir kraujavimo riziką.
Rekomenduojama dozė yra 100 TV/kg (1 mg/kg), suleidžiama po oda du kartus per parą 5-10 dienų, po to iki 6 mėnesių po 150 TV/kg (1,5 mg/kg) vieną kartą per parą suleidžiama po oda. Nuolatinio gydymo antikoaguliantais naudą reikia iš naujo įvertinta po 6 gydymo mėnesių.

Trombų susidarymo profilaktika hemodializės metu
Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio).
Jeigu yra didelė kraujavimo rizika, dozę reikia mažinti iki 50 TV/kg (0,5 mg/kg), jeigu yra dviguba kraujagyslinė prieiga, arba iki 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio), jeigu yra viena kraujagyslinė prieiga.

Hemodializės metu enoksaparino natrio druską reikia leisti į arterinę apytakos atšaką dializės pradžioje. Tokios dozės poveikio paprastai pakanka 4 valandų procedūrai, tačiau jeigu randama fibrino žiedų, pvz., kai dializė užtrunka ilgiau nei įprasta, galima suleisti papildomą 50–100 TV/kg kūno svorio (0,5–1 mg/kg kūno svorio) dozę.

Duomenų apie enoksaparino natrio druskos vartojimą gydymui arba profilaktikai hemodializės metu nėra.

Ūminis koronarinis sindromas: nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI bei ūminio STEMI gydymas

- Gydant nestabiliąją krūtinės anginą ir NSTEMI rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio), ji leidžiama po oda kas 12 valandų, kartu skiriant ir antitrombocitinį gydymą. Gydymą būtina tęsti ne mažiau kaip 2 dienas ir iki tol, kol stabilizuosis klinikinė būklė, įprastinė gydymo trukmė yra 2–8 dienos.
  Acetilsalicilo rūgštį rekomenduojama vartoti visiems pacientams, jeigu nėra kontraindikacijų; pradinė įsotinamoji dozė yra 150–300 mg (acetilsalicilo rūgštimi negydytiems pacientams), palaikomoji ilgai vartojama paros dozė yra 75–325 mg, neatsižvelgiant į gydymo strategiją.

- Gydant ūminį STEMI rekomenduojama į veną suleisti vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę ir po oda suleisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę. Po to kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 10 000 TV (100 mg)). Kartu būtina skirti tinkamą antitrombocitinį gydymą, pvz., per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi (po 75–325 mg kartą per parą), jeigu nėra kontraindikacijų. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 8 dienos arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvyks anksčiau). Jeigu kartu vartojama trombolitikų (fibrinui specifinių ar nespecifinių), enoksaparino natrio druską reikia suleisti laikotarpiu 15 minučių iki ir 30 minučių po gydymo fibrinolitikais pradžios.
  - Apie dozavimą ≥ 75 metų pacientams žr. poskyrį „Senyviems pacientams“.
  - Jeigu pacientams, kuriems atliekama PVAI, paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda buvo suleista likus mažiau kaip 8 valandoms iki baliono išpūtimo, papildomos dozės leisti nereikia. Jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną reikia suleisti smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija
Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti.
Duomenų nėra.

Senyviems pacientams
Visoms indikacijoms, išskyrus STEMI, dozės senyviems pacientams mažinti nereikia, nebent yra sutrikusi inkstų funkcija (žr. toliau esantį poskyrį „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyrių).
Gydant ūminį STEMI, senyviems ≥ 75 metų pacientams negalima leisti pradinės smūginės dozės į veną. Iš pradžių kas 12 valandų po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 7 500 TV (75 mg), vėliau po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė). Informacijos apie dozavimą senyviems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pateikiama toliau esančiame poskyryje „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyriuje.

Sutrikusi kepenų funkcija
Duomenų apie pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra nedaug (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius), todėl gydant tokius pacientus būtinas atsargumas (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)
Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas
Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.

Dozavimo lentelė pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–30 ml/min.).

Indikacija	Dozavimo schema
Venų tromboembolijos profilaktika	2 000 TV (20 mg) po oda kartą per parą
GVT ir PE gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Ūminio STEMI gydymas (jaunesniems kaip 75 metų pacientams)	1 x 3 000 TV (30 mg) smūginė dozė į veną ir 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas
Ūminio STEMI gydymas (vyresniems kaip 75 metų pacientams)	Smūginė dozė į veną neleidžiama, 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas

Rekomenduojamas dozės koregavimas netaikomas hemodializės indikacijai.

Vidutinio sunkumo ir lengvas inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) ir lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama, tačiau patariama atidžiai stebėti klinikinę būklę.

Vartojimo metodas

Inhixa nėra skirtas leisti į raumenis, todėl neturėtų būti vartojamas šiuo būdu.

Venų tromboembolijos profilaktikai po operacijos, GVT ir PE gydymui, išplėstiniam GVT ir PE gydymui aktyviu vėžiu sergantiems pacientams, nestabiliosios krūtinės anginos bei NSTEMI gydymui enoksaparino natrio druska turi būti leidžiama po oda.

- Ūminio STEMI gydymas pradedamas viena smūgine į veną suleidžiama doze, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.
- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu enoksaparino natrio druskos leidžiama į dializės apytakos arterinę atšaką.

Vienkartiniai užpildyti švirkštai yra paruošti nedelsiant vartoti.

Jeigu naudojamos ampulės ar daugiadoziai flakonai, siekiant užtikrinti tikslaus vaistinio preparato kiekio įtraukimą, rekomenduojama naudoti tuberkulino arba ekvivalentiškus švirkštus.

Injekcijos po oda metodas

Injekciją geriausia atlikti gulinčiam pacientui. Enoksaparino natrio druska leidžiama giliai po oda.

Naudojant užpildytus švirkštus, prieš injekciją oro burbuliukų išstumti iš švirkšto nereikia, kad nebūtų prarasta vaistinio preparato. Jeigu injekuojamą vaistinio preparato kiekį reikia koreguoti pagal paciento kūno svorį, reikia naudoti graduotus užpildytus švirkštus ir perteklių išstumti prieš suleidžiant vaistinį preparatą. Kai kuriais atvejais tikslios dozės dėl švirkšto gradavimo pasiekti neįmanoma, todėl tokiais atvejais tūrį reikia suapvalinti iki artimiausios gradavimo padalos.

Reikia leisti pakaitomis į kairiąją ir dešiniąją priekinę arba užpakalinę šoninę pilvo sienos sritį.

Visą adatą reikia statmenai įsmeigti į švelniai nykščiu ir smiliumi suimtą odos klostę. Odos klostės negalima atleisti tol, kol injekcija nebus užbaigta. Po vaistinio preparato suleidimo injekcijos vietos trinti negalima.

Pastaba, susijusi su užpildytais švirkštais, turinčiais automatinę saugumo sistemą: saugumo sistema suaktyvinama injekcijos pabaigoje (žr. 6.6 skyriuje pateikiamas instrukcijas).

Jeigu pacientas injekciją atlieka pats, jam būtina nurodyti laikytis instrukcijų, pateikiamų šio vaistinio preparato pakuotėje esančiame pacientui skirtame pakuotės lapelyje.

Smūginės dozės injekcija į veną (tik ūminio STEMI indikacijai)

Ūminio STEMI gydymas pradedamas vienos smūginės dozės injekcija į veną, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.
Injekcijai į veną galima naudoti daugiadozį flakoną arba užpildytą švirkštą.
Enoksaparino natrio druską reikia leisti per intraveninę sistemą. Jos negalima maišyti ar vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais. Siekiant išvengti galimo enoksaparino natrio druskos susimaišymo su kitais vaistiniais preparatais, pasirinktą intraveninę sistemą būtina praplauti pakankamu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje kiekiu prieš enoksaparino natrio druskos smūginės dozės leidimą į veną ir po to, kad būtų išvalyta vaistinio preparato leidimo jungtis.
Enoksaparino natrio druską galima saugiai vartoti kartu su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu.

Pradinė smūginė 3 000 TV (30 mg) dozė
Pradinei smūginei 3 000 TV (30 mg) dozei suleisti reikia naudoti enoksaparino natrio druskos graduotą užpildytą švirkštą: reikia išstumti perteklinį tūrį, kad švirkšte liktų tik 3 000 TV (30 mg). Tada 3 000 TV (30 mg) dozę galima tiesiogiai leisti į intraveninę sistemą.

Papildoma smūginė dozė PVAI atveju, jeigu paskutinė dozė po oda suleista likus daugiau nei 8 valandoms iki baliono išpūtimo
Jeigu pacientui atliekama PVAI ir paskutinė dozė po oda buvo suleista likus daugiau nei 8 valandoms iki baliono išpūtimo, reikia į veną suleisti papildomą smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) dozę.

Siekiant užtikrinti, kad būtų suleistas tikslus mažas tūris, vaistinį preparatą rekomenduojama atskiesti iki 300 TV/ml (3 mg/ml).
Norint gauti 300 TV/ml (3 mg/ml) tirpalą, naudojant 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos užpildytą švirkštą, rekomenduojama naudoti 50 ml infuzijų maišelį (t. y. natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalą kaip nurodyta toliau.
Švirkštu iš infuzijų maišelio ištraukiama 30 ml skysčio ir jis išpilamas. Visas 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos užpildyto švirkšto turinys suleidžiamas į maišelyje likusius 20 ml. Maišelio turinys švelniai sumaišomas. Švirkštu įtraukiamas reikiamas praskiesto tirpalo tūris ir suleidžiamas į intraveninę sistemą.

Pabaigus skiedimą, tūrį, kurį reikia injekuoti, galima apskaičiuoti pagal formulę [praskiesto tirpalo tūris (ml) = paciento kūno svoris (kg) x 0,1] arba naudojant toliau esančią lentelę. Praskiestą tirpalą rekomenduojama paruošti prieš pat vartojimą.

Per intraveninę sistemą suleidžiamas tūris po skiedimo užbaigimo, esant 300 TV (3 mg)/ml koncentracijai

Kūno svoris	**Reikiama dozė 30 TV/kg (0,3 mg/kg)**	**Injekuojamas tūris, kai praskiesta iki galutinės 300 TV (3 mg)/ml koncentracijos**	
[kg]	**TV**	**[mg]**	**[ml]**
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injekcija į arterinę atšaką

Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu vaistinis preparatas leidžiamas į dializės apytakos arterinę atšaką.

Gydymo enoksaparino natrio druska ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą

Gydymo enoksaparino natrio druska ir vitamino K antagonistais (VKA) keitimas vienas į kitą
Būtina sustiprinti klinikinės būklės ir laboratorinių tyrimų rodmenų [protrombino laiko, išreikšto kaip tarptautinis normalizuotas santykis (TNS)] stebėjimą, kad būtų stebimas VKA poveikis.
Maksimalus VKA poveikis pasireiškia po tam tikro laikotarpio, todėl gydymą stabilia enoksaparino natrio druskos doze būtina tęsti pakankamą laikotarpį, kol TNS taps palaikomas norimose terapinėse ribose (tai turi būti patvirtinta dviem iš eilės atliktais tyrimais).
VKA vartojantiems pacientams jų vartojimą reikia nutraukti ir pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę suleisti po to, kai TNS tampa mažesnis nei terapinė riba.

Gydymo enoksaparino natrio druska ir tiesioginiais geriamaisiais antikoaguliantais (TGA) keitimas vienas į kitą
Enoksaparino natrio druska gydomiems pacientams jo vartojimą nutraukti ir pradėti vartoti TGA reikia likus 0–2 valandoms iki laiko, kai reikia suleisti kitą enoksaparino natrio druskos dozę (reikia remtis TGA preparato charakteristikų santrauka).
TGA gydomiems pacientams pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę reikia suleisti tuo metu, kai reikia vartoti kitą TGA dozę.

Vartojimas atliekant spinalinę ir epidurinę anesteziją ar juosmeninę punkciją

Jeigu gydytojas nusprendžia suleisti antikoaguliantą, kai atliekama epidurinė ar spinalinė anestezija arba juosmeninė punkcija, rekomenduojama atidžiai stebėti neurologinę būklę, kadangi yra hematomos nugaros smegenyse ir (ar) smegenų kamiene susidarymo rizika (žr. 4.4 skyrių).

- *Dozės, vartojamos profilaktikai*
  Būtinas mažiausiai 12 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos profilaktinės dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo.
  Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 12 valandų pertrauka.
  Jeigu kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., reikia apsvarstyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 24 valandų reikalingumą.
  Pradėti gydymą 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze likus 2 valandoms iki operacijos yra nesuderinama su neuroaksialine anestezija.
- *Dozės, vartojamos gydymui*
  Būtinas mažiausiai 24 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos gydomosios dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).
  Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 24 valandų pertrauka.
  Jeigu kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., reikia apsvarstyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 48 valandų reikalingumą.
  Pacientams, kurie enoksaparino natrio druskos vartoja du kartus per parą (t. y. po 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą arba 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) turi praleisti antrą enoksaparino natrio druskos dozę, kad būtų pakankama pertrauka prieš kateterio įkišimą ar ištraukimą.

Anti-Xa faktoriaus koncentracija šiais laiko taškais išlieka išmatuojama ir garantijų, kad, kateterį įkišus ar ištraukus po nurodyto laikotarpio, neatsiras hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, nėra.
Panašiai rekomenduojama enoksaparino natrio druskos nevartoti mažiausiai 4 valandas po spinalinės ar epidurinės punkcijos arba kateterio ištraukimo. Toks laikotarpis turi būti paremtas naudos ir rizikos įvertinimu, atsižvelgiant ir į trombozės riziką, ir į kraujavimo, susijusio su procedūra bei paciento rizikos veiksniais, riziką.

4.3 Kontraindikacijos

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti toliau išvardytais atvejais.

- Padidėjęs jautrumas enoksaparino natrio druskai, heparinui ar jo dariniams, įskaitant mažos molekulinės masės heparinus (MMMH), arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvusi su imuniniais mechanizmais susijusi heparino sukelta trombocitopenija (HST) arba antikūnų buvimas kraujyje (taip pat žr. 4.4 skyrių).
- Aktyvus kliniškai reikšmingas kraujavimas ir būklė, kai yra didelė kraujavimo rizika, įskaitant neseniai ištikusį hemoraginį insultą, virškinimo trakto opą, piktybinį naviką (jeigu yra didelė rizika, kad iš jo užkraujuos), neseniai atliktą galvos ar nugaros smegenų arba akių operaciją, patvirtintus ar įtariamus stemplės varikozinius mazgus, arterines-venines malformacijas, kraujagyslių aneurizmas arba sunkius nugaros ar galvos smegenų kraujagyslių sutrikimus.
- Spinalinė ar epidurinė arba regioninė anestezija, jeigu enoksaparino natrio druskos vartota gydomosiomis dozėmis paskutiniųjų 24 valandų laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

MMMH yra biologiniai vaistiniai preparatai. Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Bendroji informacija

Enoksaparino natrio druskos negalima tiesiogiai (ta pačia doze vienetais) keisti į kitus MMMH, o jų − į enoksaparino natrio druską, kadangi skiriasi šių vaistinių preparatų gamybos procesas, molekulinė masė, specifinis anti-Xa ir anti-IIa aktyvumas, vienetai, dozė, klinikinis veiksmingumas ir saugumas. Dėl šių priežasčių skiriasi jų farmakokinetika ir su tuo susijęs biologinis aktyvumas (pvz., antitrombininis aktyvumas, sąveika su trombocitais). Dėl to būtina atkreipti ypatingą dėmesį į kiekvieno patentinio vaistinio preparato vartojimo instrukciją ir ją tiksliai vykdyti.

Buvusi HST (> 100 dienų laikotarpiu)

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti pacientams, kuriems paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvo su imuniniais mechanizmais susijusi HST arba kraujyje yra antikūnų (žr. 4.3 skyrių). Antikūnų kraujyje gali išlikti kelerius metus.
Enoksaparino natrio druskos būtina ypač atsargiai vartoti pacientams, kuriems buvo pasireiškusi heparino sukelta trombocitopenija (prieš > 100 dienų) ir kurių kraujyje nėra antikūnų. Tokiais atvejais sprendimas dėl enoksaparino natrio druskos vartojimo turi būti priimtas tik atidžiai įvertinus naudą ir riziką bei apsvarsčius gydymo ne heparino dariniais (pvz., danaparoido natrio druska ar lepirudinu) galimybę.

Trombocitų skaičiaus stebėjimas

Vėžiu sergančių pacientų, kurių trombocitų kiekis yra mažesnis nei 80 G/l, gydymo antikoaguliantais paskyrimą būtina apsvarstyti kiekvienu konkrečiu atveju ir rekomenduojama atidžiai stebėti tokius pacientus.

Vartojant MMMH, yra su antikūnais susijusios HST pasireiškimo rizika. Trombocitopenija paprastai pasireiškia laikotarpiu nuo 5 iki 21 enoksaparino natrio druskos vartojimo dienos.
HST rizika yra didesnė pooperaciniams pacientams, dažniausiai ji pasireiškia po širdies operacijų ir vėžiu sergantiems pacientams.
Dėl to trombocitų skaičių rekomenduojama tirti prieš pradedant gydymą enoksaparino natrio druska ir vėliau reguliariai jo metu.
Jeigu yra HST rodančių klinikinių simptomų (bet koks naujas arterijų ir (arba) venų tromboembolijos epizodas, bet koks skausmingas odos pažeidimas injekcijos vietoje, bet kokia alerginė ar anafilaktoidinė reakcija gydymo metu), būtina ištirti trombocitų skaičių. Pacientai turi žinoti, kad gali atsirasti tokių simptomų, ir tokiu atveju informuoti savo šeimos gydytoją.
Patvirtinus reikšmingą trombocitų skaičiaus sumažėjimą (30–50 %, palyginti su pradiniu rodmeniu), reikia nedelsiant nutraukti gydymą enoksaparino natrio druska ir pradėti taikyti kitą gydymą ne heparinų tipo antikoaguliantais.

Kraujavimas

Kaip ir vartojant kitų antikoaguliantų, kraujavimas gali prasidėti bet kurioje kūno vietoje. Prasidėjus kraujavimui, reikia išsiaiškinti jo vietą ir pradėti atitinkamai gydyti.
Enoksaparino natrio druskos, kaip ir bet kokio kito antikoagulianto, reikia vartoti atsargiai, kai yra būklė, kurios metu padidėja kraujavimo pavojus, pvz.:

- sutrikusi hemostazė;
- buvusi pepsinė opa;
- neseniai ištikęs išeminis insultas;
- sunki arterinė hipertenzija;
- neseniai pasireiškusi diabetinė retinopatija;
- neurochirurginė ar oftalmologinė operacija;
- kartu vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Laboratoriniai tyrimai

Vartojant dozes, skirtas venų tromboembolijos profilaktikai, enoksaparino natrio druska nedaro reikšmingos įtakos kraujavimo laikui ir bendrų kraujo krešėjimo tyrimų rodmenims bei neveikia trombocitų agregacijos ar fibrinogeno jungimosi prie trombocitų.
Vartojant didesnes dozes, gali pailgėti dalinis aktyvintasis tromboplastino laikas (DATL) ir aktyvintasis krešėjimo laikas (AKL). DATL ir AKL pailgėjimo ryšys su enoksaparino natrio druskos antitromboziniu poveikiu nėra tiesinis, todėl minėti tyrimai nėra tinkami ir patikimi enoksaparino natrio druskos poveikiui stebėti.

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija negali būti atliekamos 24 valandų laikotarpiu po terapinės enoksaparino natrio druskos dozės pavartojimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).
Aprašyta atvejų, kai pacientams, kuriems kartu buvo skiriama enoksaparino natrio druskos ir atliekama spinalinė ar epidurinė anestezija, atsirado hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, sukėlusi ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių. Tokie reiškiniai yra reti, kai kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) arba mažesnė enoksaparino natrio druskos dozė. Tokio poveikio rizika yra didesnė, jeigu naudojami pooperaciniai ilgalaikiai epiduriniai kateteriai, kartu vartojama kitų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų, pvz., nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU), atliekama traumuojanti ar kartotina epidurinė ar spinalinė punkcija arba pacientui jau buvo operuotas stuburas, arba jis yra deformuotas.

Jeigu sukeliama epidurinė ar spinalinė anestezija (analgezija) arba atliekama juosmeninė punkcija, norint sumažinti su enoksaparino natrio druskos vartojimu susijusio kraujavimo riziką, reikia atsižvelgti į enoksaparino natrio druskos farmakokinetiką (žr. 5.2 skyrių). Įkišti ir ištraukti epidurinį kateterį ar atlikti juosmeninę punkciją geriausiai tada, kai enoksaparino natrio druskos antikoaguliacinis poveikis yra silpnas; vis dėlto tikslus laikotarpis, per kurį antikoaguliacinis poveikis kiekvienam pacientui tampa pakankamai silpnas, nėra žinomas. Jeigu paciento kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., į tai būtina atsižvelgti, kadangi enoksaparino natrio druskos eliminacija gali pailgėti (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu gydytojas nusprendžia pacientui, kuriam sukeliama epidurinė arba spinalinė anestezija (analgezija) ar atliekama juosmeninė punkcija, skirti antikoaguliantų, būtina dažnai tirti, ar neatsiranda bet kokių neurologinių sutrikimų požymių ar simptomų, pvz., skausmo nugaros vidurinėje linijoje, sensorinio ir motorinio deficito (kojų tirpimo ar silpnumo), žarnyno ir (arba) šlapimo pūslės disfunkcijos. Pacientą reikia perspėti, kad, pastebėjęs bet kurį iš paminėtų požymių ar simptomų, jis nedelsdamas apie tai informuotų gydytoją. Įtarus, kad atsirado spinalinės hematomos požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nustatyti diagnozę ir pradėti gydymą; būtina apsvarstyti nugaros smegenų dekompresijos reikalingumą, nors toks gydymas gali ir nepadėti išvengti neurologinio pažeidimo ar jį pašalinti.

Odos nekrozė / odos vaskulitas

Gauta pranešimų apie odos nekrozę ir odos vaskulitą vartojant MMMH, tokiu atveju būtina nedelsiant nutraukti gydymą.

Perkutaninės vainikinių arterijų revaskuliarizacijos procedūros

Siekiant sumažinti kraujavimo riziką po kraujagyslių instrumentinių procedūrų gydant nestabiliąją krūtinės anginą, NSTEMI ir ūminį STEMI, reikia tiksliai laikytis rekomenduojamų pertraukų tarp enoksaparino natrio druskos dozių leidimo. Svarbu pasiekti, kad po PVAI nekraujuotų iš punkcijos vietos. Jeigu naudojama punkcijos vietą užsandarinanti priemonė, įmovą galima ištraukti iš karto. Jeigu punkcijos vieta užspaudžiama rankiniu būdu, įmovą galima pašalinti praėjus 6 valandoms nuo paskutinės enoksaparino natrio druskos injekcijos į veną ar po oda. Jeigu gydymas enoksaparino natrio druska tęsiamas įmovą ištraukus, kita enoksaparino natrio druskos dozė leidžiama ne anksčiau kaip po 6–8 valandų. Reikia stebėti, ar nėra kraujavimo arba hematomos susidarymo požymių procedūros vietoje.

Ūminis infekcinis endokarditas

Heparino paprastai nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie serga ūminiu infekciniu endokarditu, kadangi kyla kraujavimo į smegenis rizika. Jeigu manoma, kad toks gydymas neabejotinai būtinas, sprendimą būtina priimti tik atidžiai įvertinus individualią naudą ir riziką.

Protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo trombozės profilaktikai tyrimų su pacientais, kuriems protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai, neatlikta. Buvo pavienių protezuotų širdies vožtuvų trombozės atvejų pacientams, kurie turėjo protezuotų mechaninių širdies vožtuvų ir trombozės profilaktikai vartojo enoksaparino natrio druskos. Tokių atvejų vertinimą apsunkina kiti buvę rizikos veiksniai, įskaitant kitas ligas, ir nepakankami klinikiniai duomenys. Kai kuriais iš šių atvejų pacientės buvo nėščios moterys ir trombozė sukėlė moters bei vaisiaus mirtį.

Nėščios moterys, turinčios protezuotų mechaninių širdies vožtuvų

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo tromboembolijos profilaktikai tyrimų su nėščiomis moterimis, turinčiomis mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, neatlikta. Klinikinio tyrimo metu nėščios moterys, turinčios mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, vartojo enoksaparino natrio druskos (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) tromboembolijos profilaktikai. 2 iš 8 moterų susidarė kraujo krešulių, užkimšusių vožtuvus bei sukėlusių moters ir vaisiaus mirtį. Po enoksaparino natrio druskos pateikimo į rinką gauta pavienių pranešimų apie protezuotų mechaninių širdies vožtuvų trombozę nėščioms moterims, enoksaparino natrio druskos vartojusioms tromboembolijos profilaktikai. Tromboembolijos rizika gali būti didesnė nėščioms moterims, turinčioms protezuotų mechaninių širdies vožtuvų.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams, vartojantiems enoksaparino natrio druskos profilaktinėmis dozėmis, kraujavimo rizikos padidėjimo nepastebėta. Vis dėlto senyviems pacientams (ypač 80 metų ir vyresniems) didesnė kraujavimo komplikacijų pasireiškimo rizika gali būti vartojant terapines dozes. Rekomenduojamas atidus klinikinis stebėjimas, be to, reikia apsvarstyti dozės mažinimo galimybę vyresniems kaip 75 metų pacientams, gydomiems nuo STEMI (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, padidėja enoksaparino natrio druskos ekspozicija, todėl didėja kraujavimo rizika. Rekomenduojama atidžiai stebėti tokių pacientų klinikinę būklę, be to, galima apsvarstyti biologinio anti-Xa aktyvumo parametrų stebėjimo reikalingumą (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.
Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–30 ml/min.), enoksaparino natrio druskos ekspozicija reikšmingai padidėja, todėl rekomenduojama koreguoti profilaktikai ar gydymui vartojamas dozes (žr. 4.2 skyrių).
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) arba lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama.

Sutrikusi kepenų funkcija

Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi didėja kraujavimo rizika. Dozės koregavimas remiantis anti-Xa aktyvumo stebėjimu pacientams, kurie serga kepenų ciroze, nėra patikimas ir todėl nerekomenduojamas (žr. 5.2 skyrių).

Mažas kūno svoris

Nustatyta, kad profilaktinėmis pagal kūno svorį nekoreguotomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos ekspozicija mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg) būna didesnė, todėl gali padidėti kraujavimo rizika. Rekomenduojamas atidus klinikinis tokių pacientų stebėjimas (žr. 5.2 skyrių).

Nutukę pacientai

Nutukusiems pacientams yra didesnė tromboembolijos rizika. Profilaktinių dozių saugumas ir veiksmingumas nutukusiems pacientams (kūno masės indeksas > 30 kg/m²) nebuvo iki galo nustatyti ir bendros nuomonės dėl dozės koregavimo nėra. Tokie pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar neatsiranda tromboembolijos požymių ir simptomų.

Hiperkalemija

Heparinas gali slopinti aldosterono išsiskyrimą iš antinksčių ir dėl to sukelti hiperkalemiją (žr. 4.8 skyrių), ypač pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, lėtiniu inkstų nepakankamumu, kuriems prieš pradedant gydymą jau yra metabolinė acidozė arba kurie jau vartoja kalio kiekį didinančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių). Reikia reguliariai matuoti kalio kiekį plazmoje, ypač didesnės rizikos grupės pacientams.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė

Buvo pranešta apie su gydymu enoksaparinu susijusią ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP), kurios dažnis nežinomas. Išrašant receptą pacientus reikia informuoti apie požymius bei simptomus ir atidžiai stebėti, ar nepasireiškė odos reakcijų. Jei pasireiškia tas reakcijas leidžiančių įtarti požymių ir simptomų, enoksaparino vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti alternatyvų gydymą (pagal aplinkybes).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu nerekomenduojama

Hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai (žr. 4.4 skyrių)

Tam tikrų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų vartojimą rekomenduojama nutraukti prieš gydymo enoksaparino natrio druska pradžią, nebent jeigu yra neabejotinų jų vartojimo tęsimo indikacijų. Jeigu toks kombinuotasis gydymas būtinas, enoksaparino natrio druską reikia vartoti atidžiai stebint paciento klinikinę būklę bei atitinkamus laboratorinius rodmenis. Tokie vaistiniai preparatai yra:

- sisteminio poveikio salicilatai, acetilsalicilo rūgštis uždegimą malšinančiomis dozėmis ir NVNU, įskaitant ketoroloaką;
- kiti trombolitikai (pvz., alteplazė, reteplazė, streptokinazė, tenekteplazė, urokinazė) ir antikoaguliantai (žr. 4.2 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu reikia atsargiai

Toliau išvardytų vaistinių preparatų kartu su enoksaparino natrio druska galima vartoti atsargiai.

Kiti hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai, pvz.:
- trombocitų agregacijos inhibitoriai, įskaitant antiagregacinėmis (kardioprotekcinėmis) dozėmis vartojamą acetilsalicilo rūgštį, klopidogrelį, tiklopidiną ir glikoproteino IIb/IIIa antagonistus, skirtus vartoti nuo ūminio koronarinio sindromo, nes yra kraujavimo rizika;
- dekstranas 40;
- sisteminio poveikio gliukokortikoidai.

Kalio kiekį didinantys vaistiniai preparatai
Kalio kiekį serume didinančių vaistinių preparatų vartoti kartu su enoksaparino natrio druska galima, tačiau būtina atidžiai stebėti klinikinę būklę ir laboratorinius rodmenis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra duomenų apie tai, kad antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą vartojamas enoksaparinas prasiskverbtų per moters placentą. Tokios informacijos apie pirmąjį nėštumo trimestrą nėra.
Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio toksinio poveikio vaisiui ar teratogeninio poveikio (žr. 5.3 skyrių). Tyrimai su gyvūnais parodė, kad per placentą prasiskverbia minimalus enoksaparino kiekis.
Nėštumo laikotarpiu enoksaparino natrio druskos galima vartoti tik tada, kai gydytojas nusprendžia, kad tai neabejotinai būtina.

Nėščias enoksaparino natrio druska gydomas moteris reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda kraujavimo arba per stipraus antikoaguliacinio poveikio požymių, ir įspėti apie kraujavimo riziką. Turimi duomenys rodo, kad nėra įrodymų, jog padidėja kraujavimo, trombocitopenijos ar osteoporozės rizika, palyginti su būnančia moterims, kurios nėra nėščios, išskyrus nėščias moteris, kurioms yra protezuotų širdies vožtuvų (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu planuojama epidurinė anestezija, prieš tai rekomenduojama nutraukti enoksaparino natrio druskos vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar nepakitusio enoksaparino išsiskiria į motinos pieną. Į žindančių žiurkių pieną pateko labai nedaug enoksaparino ar jo metabolitų.
Per burną pavartotos enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina. *Inhixa* gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie enoksaparino natrio druskos poveikį vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enoksaparino natrio druska gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Enoksaparino natrio druskos poveikis vertintas atlikus klinikinius tyrimus, kurių metu enoksaparino natrio druskos vartojo daugiau kaip 15 000 pacientų. Iš jų 1 776 pacientai, kuriems buvo tromboembolinių komplikacijų rizika, vaistinio preparato vartojo GVT profilaktikai po ortopedinių ar pilvo operacijų, 1 169 terapiniai pacientai, kurie sirgo ūmine terapine liga ir kurių galėjimas judėti

buvo labai apribotas, vaistinio preparato vartojo GVT profilaktikai, 559 pacientai vaistinio preparato vartojo GVT gydyti (plaučių embolijos (PE) buvo arba nebuvo), 1 578 pacientai vaistinio preparato vartojo nestabiliajai krūtinės anginai ir ne Q bangos miokardo infarktui gydyti, 10 176 pacientai vaistinio preparato vartojo ūminiam STEMI gydyti.

Enoksaparino natrio druskos dozavimo schema šių klinikinių tyrimų metu skyrėsi ir priklausė nuo indikacijos. Pacientams po operacijos bei terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, kurių gebėjimas judėti buvo labai apribotas, GVT profilaktikai kartą per parą po oda buvo leidžiama 4 000 TV (40 mg) dozė. Nuo GVT (kartu su PE arba be jos) gydytiems pacientams kas 12 valandų po oda buvo leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) arba kartą per parą po oda buvo leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė. Klinikinių nestabiliosios krūtinės anginos ir ne Q bangos miokardo infarkto gydymo tyrimų metu kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė, o klinikinių ūminio STEMI gydymo tyrimų metu iš pradžių į veną leista smūginė 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, po to kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė.

Klinikinių tyrimų metu nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo kraujavimas, trombocitopenija ir trombocitozė (žr. 4.4 skyrių ir toliau esantį poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“).

Pacientų, sergančių aktyviu vėžiu, GVT ir PE gydymo enoksaparinu saugumo duomenys yra panašūs į GVT ir PE gydymo saugumo profilį.

Buvo pranešta apie su gydymu enoksaparinu susijusią ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP) (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateikiami duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas klinikinių tyrimų metu bei praneštas poregistracinio stebėjimo metu („*“ rodo reakcijas, apie kurias duomenų gauta poregistracinio stebėjimo metu).
Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinimas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai
- Dažni: kraujavimas, hemoraginė anemija*, trombocitopenija, trombocitozė.
- Reti: eozinofilija*.
- Reti: imuninės alerginės trombocitopenijos su tromboze atvejai; kai kuriems pacientams trombozė komplikavosi organų infarktu ar galūnių išemija (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės sistemos sutrikimai
- Dažni: alerginė reakcija.
- Reti: anafilaksinė ar anafilaktoidinė reakcija, įskaitant šoką*.

Nervų sistemos sutrikimai
- Dažni: galvos skausmas*.

Kraujagyslių sutrikimai
- Reti: spinalinė hematoma* (arba hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną). Tokios reakcijos sukėlė įvairaus sunkumo neurologinius pažeidimus, įskaitant ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

- Labai dažni: kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas (daugiausia transaminazių, viršutinė normos riba viršijama > 3 kartus).
- Nedažni: hepatoceliulinis kepenų pažeidimas*.
- Reti: cholestazinis kepenų pažeidimas*.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai
- Dažni: dilgėlinė, niežėjimas, eritema.
- Nedažni: pūslinis dermatitas.
- Reti: alopecija*.
- Reti: odos vaskulitas*, odos nekrozė*, paprastai pasireiškianti injekcijos vietoje (prieš tai paprastai atsiranda purpura ar infiltruotų ir skausmingų eriteminių dėmių).
  Mazgeliai injekcijos vietoje* (uždegimo apimti mazgeliai, o ne enoksaparinu užpildyti cistiniai dariniai). Toks poveikis išnyksta po kelių dienų, gydymo nutraukti nereikia.
- Dažnis nežinomas: Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ŪGEP)

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai
- Reti: osteoporozė* po ilgalaikio gydymo (ilgesnio kaip 3 mėnesiai).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai
- Dažni: hematoma injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, kitokia injekcijos vietos reakcija (pvz., edema, kraujavimas, padidėjęs jautrumas, uždegimas, sukietėjimas, skausmas ar reakcija).
- Nedažni: lokalus dirginimas, odos nekrozė injekcijos vietoje.

Tyrimai
- Reti: hiperkalemija* (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

<u>Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas</u>

Kraujavimas
Tokios reakcijos apėmė ir sunkų kraujavimą, atsiradusį ne daugiau kaip 4,2 % pacientų (chirurginių pacientų). Kai kuriais atvejais pacientai mirė. Toliau išvardytos hemoraginės komplikacijos chirurginiams pacientams buvo laikomos sunkiomis: (1) kraujavimas, sukėlęs kliniškai reikšmingą sutrikimą, (2) kraujavimas, kai hemoglobino koncentracija sumažėjo ≥ 2 g/dl arba reikėjo perpilti 2 ar daugiau vienetų kraujo produktų. Retroperitoninis ir intrakranijinis kraujavimas visada buvo laikomas sunkiu.
Kaip ir vartojant kitokių antikoaguliantų, kraujavimas gali pasireikšti tais atvejais, kai yra susijusių rizikos veiksnių, pvz., yra kraujavimą sukelti galintis organų pažeidimas, atliekama invazinė procedūra arba vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	*Labai dažni* **Kraujavimas** [α] *Reti* **Retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni* **Kraujavimas** [α]	*Labai dažni* **Kraujavimas** [α] *Nedažni:* **Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni* [b]: ***Hemoragija***	*Dažni* **Kraujavimas** [α] *Reti* **Retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni:* **Kraujavimas** [α] *Nedažni:* **Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas**

[α]: pvz., hematoma, ekchimozė ne injekcijos vietoje, žaizdos hematoma, hematurija, epistaksė ir kraujavimas iš virškinimo trakto.
[b]: dažnis, pagrįstas retrospektyviniu registro tyrimu, kuriame dalyvavo 3526 pacientai (žr. 5.1 skyrių)

Trombocitopenija ir trombocitozė (žr. 4.4 skyrių Trombocitų skaičiaus stebėjimas)

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	*Labai dažni* **Trombocitozė**[β] *Dažni* **Trombocitopenija**	*Nedažni:* **Trombocitopenija**	*Labai dažni* **Trombocitozė**[β] *Dažni* **Trombocitopenija**	*Nežinoma:* ***Trombocitopenija***	*Nedažni:* **Trombocitopenija**	*Dažni* **Trombocitozė**[β]**, trombocitopenija** *Labai reti* **Imuninė alerginė trombocitopenija**

[β]: Trombocitų kiekio padidėjimas >400 g/l

Vaikų populiacija

Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti (žr. 4.2 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Požymiai ir simptomai

Atsitiktinis enoksaparino natrio druskos perdozavimas į veną, ekstrakorporaliai ar po oda gali sukelti hemoraginių komplikacijų. Išgerto (net labai didelėmis dozėmis) enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina.

Gydymas

Antikoaguliacinį poveikį didele dalimi galima neutralizuoti lėtai į veną leidžiant protamino. Protamino dozė priklauso nuo suleistos enoksaparino natrio druskos dozės. 1 mg protamino neutralizuoja 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos, suleistos per paskutines 8 valandas, antikoaguliacinį poveikį. Jeigu po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjo daugiau kaip 8 valandos arba nuspręsta, kad reikia antros protamino dozės, galima suleisti 0,5 mg protamino kiekvienam 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos. Po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjus 12 valandų, protamino vartoti gali nereikėti. Vis dėlto net didelės protamino dozės neutralizuoja ne visą enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumą (daugiausiai – apie 60 %) (žr. protamino druskų vartojimo informaciją).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai vaistai, heparino preparatai, ATC kodas – B01A B05

Inhixa yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

Farmakodinaminis poveikis

Enoksaparinas yra mažos molekulinės masės heparinas (MMMH), kurio vidutinė molekulinė masė yra apie 4 500 daltonų ir kuriam būdingas atskiras įprastinio heparino antitrombozinis ir antikoaguliacinis poveikis. Veiklioji medžiaga yra natrio druska.

In vitro išgrynintose sistemose enoksaparino natrio druska sukelia stiprų anti-Xa krešėjimo faktoriaus poveikį (maždaug 100 TV/mg) ir silpną anti-IIa faktoriaus ar antitrombininį poveikį (maždaug 28 TV/mg), poveikio santykis yra 3,6. Tokį antikoaguliacinį poveikį lemia antitrombinas III (ATIII), žmogaus organizme sukeliantis antitrombozinį poveikį.

Tyrimų su sveikais savanoriais, pacientais ir ikiklinikiniais modeliais metu greta anti-Xa ir anti-IIa aktyvumo nustatytos ir kitos antitrombozinės ir uždegimą slopinančios enoksaparino savybės. Tokios savybės yra nuo ATIII priklausomas kitų koaguliacijos veiksnių, pvz., VIIa faktoriaus, slopinimas, endogeninio audinių faktoriaus grandinės inhibitoriaus (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) išsiskyrimo skatinimas bei von Willebrando faktoriaus (vWF) išsiskyrimo iš kraujagyslių endotelio į kraujotaką slopinimas. Žinoma, kad šie faktoriai lemia bendrą antitrombozinį enoksaparino poveikį. Vartojama profilaktikai enoksaparino natrio druska nesukelia reikšmingo poveikio DATL. Jeigu enoksaparino natrio druskos vartojama gydymui, stipriausio poveikio metu DATL gali pailgėti 1,5–2,2 karto, palyginti su kontroliniu rodmeniu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Su operacija susijusios venų tromboembolijos profilaktika

Pailginta VTE profilaktika po ortopedinės operacijos

Dvigubai koduoto pacientų, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija, pailgintos profilaktikos tyrimo metu 179 pacientai, kuriems nebuvo venų tromboembolijos ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n = 90), arba placebo (n = 89). GVT dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebu, PE atvejų nebuvo. Sunkaus kraujavimo reiškinių nebuvo. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)	**Placebas kartą per parą po oda n (%)**
Visi pacientai, kuriems taikyta pailginta profilaktika	90 (100)	89 (100)
Visi VTE atvejai (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Visi GVT atvejai (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	5 (5,6)[#]	7 (8,8)

*p rodmuo, palyginti su placebu = 0,008
#p rodmuo, palyginti su placebu = 0,537

Antrojo dvigubai koduoto tyrimo metu 262 pacientai, kuriems nebuvo VTE, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n = 131), arba placebo (n = 131). Panašiai kaip ir pirmojo tyrimo metu, sutrikimų dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebu, vertinant ir visus VTE atvejus (21 [16 %] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 45 [34,4 %] placebo grupėje; p = 0,001), ir proksimalinės GVT atvejus (8 [6,1 %] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 28 [21,4 %] placebo grupėje; p = < 0,001). Sunkaus kraujavimo reiškinių skirtumų enoksaparino natrio druskos ir placebo grupėse nebuvo.

Pailginta GVT profilaktika po onkologinės operacijos
Dvigubai koduoto, daugiacentrio tyrimo metu buvo lyginami keturių savaičių ir vienos savaitės profilaktikos enoksaparino natrio druska saugumas ir veiksmingumas vertinant 332 pacientus, kuriems buvo atlikta planinė onkologinė pilvo ar dubens srities operacija. Pacientai 6–10 dienų laikotarpiu kasdien vartojo enoksaparino natrio druskos (4 000 TV (40 mg) po oda), ir po to buvo atsitiktinai priskirti kitą 21 dieną vartoti enoksaparino natrio druskos arba placebo. Laikotarpiu tarp 25 ir 31 dienos arba greičiau, jeigu atsirado venų tromboembolijos simptomų, buvo atlikta abipusė venografija. Pacientai buvo stebimi tris mėnesius. Keturių savaičių profilaktika enoksaparino natrio druska, palyginti su vienos savaitės profilaktika enoksaparino natrio druska, po onkologinės pilvo ar dubens srities operacijos reikšmingai sumažino venografija nustatytos trombozės dažnį. Venų tromboembolijos dažnis dvigubai koduotos fazės pabaigoje buvo 12,0 % (n = 20) placebo grupėje ir 4,8 % (n = 8) enoksaparino natrio druskos grupėje; p = 0,02. Skirtumas išliko ir po trijų mėnesių [13,8 %, palyginti su 5,5 % (n = 23, palyginti su 9), p = 0,01]. Kraujavimo ar kitų komplikacijų dažnio skirtumų dvigubai koduotu ar stebėjimo laikotarpiu nebuvo.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, jeigu tikėtinas gebėjimo judėti apribojimas

Dvigubai koduoto, daugiacentrio, paralelinių grupių tyrimo metu buvo lyginamas kartą per parą po oda leidžiamos 2 000 TV (20 mg) arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozės ir placebo poveikis GVT profilaktikai terapiniams pacientams, kurie sirgo ūmine liga ir kurių gebėjimas judėti buvo reikšmingai apribotas (apibūdinama kaip < 10 metrų nueinama distancija per ≤ 3 dienas). Į šį tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie sirgo širdies nepakankamumu (III arba IV NYHA klasės), ūminiu kvėpavimo nepakankamumu ar komplikuotu lėtiniu kvėpavimo nepakankamumu ir ūmine infekcine ar reumatine liga ir kuriems buvo bent vienas VTE rizikos veiksnys (amžius ≥ 75 metų, vėžys, buvusi VTE, nutukimas, venų varikozės, gydymas hormonais ir lėtinis širdies ar kvėpavimo nepakankamumas).
Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 1 102 pacientai, iš jų gydyti 1 073. Gydymas buvo tęsiamas 6–14 dienų (trukmės mediana 7 dienos). Kartą per parą po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, palyginti su placebu, reikšmingai sumažino VTE dažnį. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 2 000 TV (20 mg) kartą per parą po oda n (%)	**Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)**	**Placebas n (%)**
Visi terapiniai pacientai, gydyti ūminės ligos laikotarpiu	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Visi VTE atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Visi GVT atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venų tromboembolijos reiškiniai, įskaitant GVT, PE ir mirtį, jeigu laikyta, kad jos priežastis buvo tromboembolija
* p rodmuo, palyginti su placebu = 0,0002

Maždaug 3-ąjį mėnesį po įtraukimo VTE dažnis išliko reikšmingai mažesnis gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze grupėje, palyginti su placebo grupe.
Bendrasis ir sunkių kraujavimo reiškinių dažnis buvo atitinkamai 8,6 % ir 1,1 % placebo grupėje, 11,7 % ir 0,3 % gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje bei 12,6 % ir 1,7 % gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje.

GVT su PE ar be jos gydymas

Daugiacentrio paralelinių grupių tyrimo metu 900 pacientų, kuriems buvo ūminė kojų GVT su PE arba be jos, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir buvo pradėtas gydymas ligoninėje (i) kartą per parą po oda leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze, (ii) kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze arba (iii) smūgine į veną suleista 5 000 TV heparino doze, po to taikant nuolatinę heparino infuziją (siekiant, kad DATL būtų 55–85 sekundės). Iš viso tyrimo metu į atsitiktines imtis buvo suskirstyti 900 pacientų ir visi jie buvo gydyti. Be to, visi pacientai vartojo varfarino natrio druskos (dozė koreguota pagal protrombino laiką, siekiant, kad TNS būtų 2,0–3,0), toks gydymas buvo pradėtas 72 valandų laikotarpiu iki gydymo enoksaparino natrio druska arba įprastinio gydymo heparinu pradžios ir tęstas 90 dienų. Gydymas enoksaparino natrio druska arba įprastinis gydymas heparinu tęstas ne trumpiau kaip 5 dienas bei tol, kol buvo pasiektas tikslinis varfarino natrio druskos poveikis, vertinant TNS. Abi gydymo enoksaparino natrio druska schemos buvo ekvivalentiškos įprastiniam gydymui heparinu, vertinant pasikartojančios venų tromboembolijos (GVT ir (arba) PE) riziką. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 150 TV/kg (1,5 mg/kg) kartą per parą po oda n (%)	**Enoksaparino natrio druska 100 TV/kg (1 mg/kg) du kartus per parą po oda n (%)**	**Heparinas pagal DATL koreguojamas intraveninis gydymas n (%)**
Visi gydyti pacientai, kuriems buvo GVT (su PE arba be jos)	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Visi VTE atvejai (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Visi GVT atvejai (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
-			

VTE = venų tromboembolijos reiškiniai (GVT ir (arba) PE)
* Skirtumo tarp gydymo grupių 95 % pasikliautinieji intervalai, vertinant visus VTE atvejus, buvo:
- enoksaparino natrio druska kartą per parą, palyginti su heparinu (nuo -3,0 iki 3,5), enoksaparino natrio druska kas 12 valandų, palyginti su heparinu (nuo -4,2 iki 1,7).

Sunkaus kraujavimo reiškinių atsirado 1,7 % pacientų kartą per parą vartojamos 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje, 1,3 % − du kartus per parą vartojamos 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje ir 2,1 % − heparino grupėje.

Gilių venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinis gydymas ir jų pasikartojimo prevencija aktyviu vėžiu sergantiems pacientams

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo nedidelis pacientų skaičius, pastebėtas pasikartojančios VTE dažnis pacientams, kurie buvo gydomi enoksaparinu, vartojamu vieną ar du kartus per parą nuo 3 iki 6 mėnesių, yra panašus kaip ir vartojant varfariną.

Veiksmingumas realiomis sąlygomis buvo vertinamas 4451 pacientui, sergančiam simptomine VTE ir aktyviu vėžiu, grupėje iš tarptautinio pacientų, sergančių VTE ir kitomis trombozinėmis ligomis, registro RIETE. 3526 pacientams iki 6 mėnesių buvo leidžiama po oda enoksaparino, o 925 pacientams – tinzaparino arba dalteparino. Iš 3526 pacientų, gydomų enoksaparinu, 891 pacientui pradiniam gydymui skirta 1,5 mg/kg vieną kartą per parą ir gydymas pratęstas iki 6 mėnesių (vien tik vieną kartą per parą), 1854 pacientai buvo gydomi pradine 1,0 mg/kg doze du kartus per parą režimu ir pratęstu gydymu iki 6 mėnesių (vien tik du kartus per parą), o 687 pacientai buvo gydomi pradine 1,0 mg/kg doze du kartus per parą, po to 1,5 mg/kg vieną kartą per parą (du kartus per parą – vieną kartą per parą) pratęsus gydymą iki 6 mėnesių. Vidutinė gydymo trukmė iki režimo pakeitimo ir jos mediana buvo atitinkamai 17 dienų ir 8 dienos. Reikšmingo VTE pasikartojimo dažnio skirtumo tarp abiejų gydymo grupių nebuvo (žr. lentelę), o enoksaparinas atitiko iš anksto nustatytą ne prastesnės gydymo kokybės kriterijų 1,5 (HR, pakoreguotas pagal atitinkamas kovariacines charakteristikas, 0,817, 95 % PI: 0,499-1,336). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp abiejų gydymo grupių dėl santykinės didelio (mirtino ar nemirtino) kraujavimo ir mirties dėl visų priežasčių rizikos nenustatyta (žr. lentelę).

Lentelė. RIETECAT tyrimo veiksmingumo ir saugumo rezultatai

Rezultatas	**Enoksaparinas n =3526**	**Kitas MMMH n =925**	**Koreguotas rizikos santykis enoksaparinas / kitas MMMH**

			[95 % pasikliautinasis intervalas]
VTE pasikartojimas	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Didelis kraujavimas	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Nedidelis kraujavimas	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Visos mirtys	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

MMMH - mažos molekulinės masės heparinas

Toliau pateikiama kiekvieno RIETECAT tyrime naudoto gydymo režimo rezultatų apžvalga tarp 6 mėn. gydymą baigusių pacientų:

6 lentelė. Pacientų, baigusių 6 mėnesių gydymą, 6 mėnesių gydymo rezultatai pagal skirtingus gydymo režimus

Rezultatas N (%) (95 % PI)	**Enoksaparinas visi režimai**	**Enoksaparinas visi režimai**					**ES registruoti MMMH**
		Enoksaparinas kartą per parą	**Enoksaparinas dukart per parą**	**Enoksaparinas nuo dviejų iki vieno karto per parą**	**Enoksaparinas nuo vieno iki dviejų kartų per parą**	**Enoksaparinas Daugiau nei vienas keitimas**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE pasikartojimas	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 %)
Didelis kraujavimas (mirtinas ir nemirtinas)	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 %)
Kliniškai reikšmingi nedideli kraujavimai	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 %)
Mirtis dėl visų priežasčių	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 %)
Mirtina PE arba su kraujavimu susijusi mirtis	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 %)
*Visi duomenys su 95 % PI							

Nestabiliosios krūtinės anginos ir miokardo infarkto be ST pakilimo gydymas

Didelio daugiacentrio tyrimo metu 3 171 pacientas, į jį įtrauktas krūtinės anginos arba miokardo infarkto be Q bangos ūminės fazės metu, buvo priskirtas atsitiktinėms imtims ir kartu su acetilsalicilo rūgštimi (kartą per parą vartojama 100–325 mg doze) kas 12 valandų po oda vartojo 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio enoksaparino natrio druskos dozę arba į veną vartojo nefrakcionuotą hepariną (dozė koreguota pagal DATL). Pacientai turėjo būti gydomi ligoninėje ne trumpiau kaip 2 dienas ir ne ilgiau kaip 8 dienas (iki klinikinės stabilizacijos, revaskuliarizacijos procedūros arba išleidimo iš ligoninės). Pacientai turėjo būti stebimi iki 30 dienų. Enoksaparino natrio druska, palyginti su heparinu, reikšmingai sumažino kombinuotąją krūtinės anginos, miokardo infarkto ir mirties riziką, kuri 14-ąją dieną sumažėjo nuo 19,8 % iki 16,6 % (santykinės rizikos sumažėjimas 16,2 %). Toks kombinuotojo dažnio sumažėjimas išliko po 30 dienų (nuo 23,3 iki 19,8 %, santykinės rizikos sumažėjimas 15 %).
Reikšmingų sunkaus kraujavimo skirtumų nebuvo, tačiau kraujavimas injekcijos po oda vietoje buvo dažnesnis.

Ūminio miokardo infarkto su ST segmento pakilimu gydymas

Didelio daugiacentrio klinikinio tyrimo metu 20 479 ūminio STEMI ištikti pacientai, kuriuos buvo galima gydyti fibrinolitikais, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes ir buvo gydomi arba į veną suleidžiant vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę, iš karto po to po oda suleidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir po to kas 12 valandų po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, arba 48 valandas į veną vartojant nefrakcionuoto heparino (dozė buvo koreguojama pagal DATL). Be to, visi pacientai ne trumpiau kaip 30 dienų buvo gydomi acetilsalicilo rūgštimi. Enoksaparino natrio druskos dozavimas keistas pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir senyviems (75 metų ir vyresniems) pacientams. Enoksaparino natrio druskos injekcijos po oda buvo tęsiamos ne ilgiau kaip aštuonias dienas arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvykdavo anksčiau).
4 716 pacientų buvo atlikta perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI) (kartu su koduotu tiriamuoju vaistiniu preparatu papildomai skiriant antitrombozinį vaistinį preparatą). Vadinasi, enoksaparino natrio druskos vartojusiems pacientams PVAI buvo atliekama vartojant enoksaparino natrio druskos (nekeičiant gydymo) schema, patvirtinta ankstesnių tyrimų metu t. y. jeigu paskutinė dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus mažiau kaip 8 valandoms, papildomos dozės neleista, o jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną leista smūginė 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė.
Vartojant enoksaparino natrio druską, palyginti su nefrakcionuotu heparinu, reikšmingai sumažėjo pagrindinės kombinuotosios vertinamosios baigties (mirties nuo bet kokios priežasties arba pakartotinio miokardo infarkto) dažnis per pirmąsias 30 dienų po atsitiktinių imčių sudarymo (9,9 % enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 12,0 % nefrakcionuoto heparino grupėje), santykinė rizika sumažėjo 17 % ($p < 0,001$).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis, vertinant pagal veiksmingumo baigčių dažnį, pasireiškė po 48 valandų, kai 35 % sumažėjo pakartotinio miokardo infarkto santykinė rizika, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu ($p < 0,001$).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai buvo stabilus visose pagrindiniuose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytus pagal amžių, lytį, miokardo infarkto lokalizaciją, esantį ar nesantį cukrinį diabetą, buvusį ar nebuvusį ankstesnį miokardo infarktą, vartoto fibrinolitiko tipą ir laiką iki gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu.
Enoksaparino natrio druskos poveikis, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu, buvo statistiškai reikšmingai geresnis pacientams, kuriems perkutaninė vainikinių arterijų intervencija buvo atlikta per 30 dienų nuo atsitiktinių imčių sudarymo (santykinė rizika sumažėjo 23 %), ir pacientams, kuriems buvo skirtas tik gydymas vaistiniais preparatais (santykinė rizika sumažėjo 15 %, $p = 0,27$, vertinant sąveiką).
30-ąją dieną kombinuotosios vertinamosios baigties, t. y. mirties, pakartotinio miokardo infarkto ar intrakranijinio kraujavimo (bendrojo palankaus klinikinio poveikio vertinimas) dažnis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis ($p < 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (10,1 %), palyginti su heparino grupe (12,2 %), santykinė rizika sumažėjo 17 % gydymo enoksaparino natrio druska naudai.

Sunkaus kraujavimo dažnis 30-ąją dieną buvo reikšmingai didesnis ($p < 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (2,1 %), palyginti su heparino grupe (1,4 %). Kraujavimas iš virškinimo trakto dažniau pasireiškė enoksaparino natrio druskos grupėje (0,5 %), palyginti su heparino grupe (0,1 %), o intrakranijinio kraujavimo dažnis abiejose grupėse buvo panašus (0,8 % enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 0,7 % heparino grupėje).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai pasireiškė per pirmąsias 30 dienų ir išliko 12 mėnesių stebėjimo laikotarpiu.

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, ciroze sergantiems pacientams (B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) enoksaparino natrio druskos 4 000 TV (40 mg) dozę vartoti vartų venos trombozės profilaktikai yra saugu ir veiksminga. Būtina pastebėti, kad mokslinėje literatūroje pateikiami tyrimai gali turėti trūkumų. Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi jiems didėja kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių), be to, formalių dozės nustatymo tyrimų su ciroze sergančiais pacientais (A, B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) neatlikta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendrosios savybės

Rekomenduojamomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai po vienkartinio ir kartotinio pavartojimo į poodį ir po vienkartinio pavartojimo į veną vertinti pagal anti-Xa (daugiausia) ir anti-IIa aktyvumo plazmoje kitimą. Enoksaparino natrio druskos anti-Xa ir anti-IIa farmakokinetinio poveikio rodmenys kiekybiškai vertinti patvirtintais amidolitiniais metodais.

Absorbcija

Absoliutus po oda suleistos enoksaparino natrio druskos biologinis prieinamumas, skaičiuojant pagal anti-Xa aktyvumą, yra artimas 100 %.

Gali būti vartojamos skirtingos dozės bei formos ir taikomos skirtingos dozavimo schemos. Maksimalus anti-Xa aktyvumas plazmoje atsiranda praėjus 3–5 valandoms po injekcijos po oda ir būna maždaug 0,2, 0,4, 1 ir 1,3 anti-Xa TV/ml, po oda suleidus atitinkamai vieną 2 000 TV, 4 000 TV, 100 TV/kg kūno svorio ir 150 TV/kg kūno svorio (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg kūno svorio ir 1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Į veną suleidus smūginę 3 000 TV (30 mg) dozę ir po to iš karto pradedant po oda kas 12 valandų leisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozes, pradinis maksimalus anti-Xa aktyvumas būna 1,16 TV/ml ($n = 16$) ir vidutinė ekspozicija atitinka 88 % pusiausvyrinio lygio. Pusiausvyrinė koncentracija pasiekiama antrąją gydymo dieną.

Sveikiems savanoriams kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) ir 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozes, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo 2-ąją dieną ir vidutinis ekspozicijos santykis buvo maždaug 15 % didesnis nei būna po vienos dozės pavartojimo. Kartotinai du kartus per parą po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo laikotarpiu nuo 3 iki 4 dienos, vidutinė ekspozicija buvo maždaug 65 % didesnė nei būna po vienos dozės pavartojimo, vidutinis didžiausias ir mažiausias anti-Xa aktyvumas buvo atitinkamai maždaug 1,2 ir 0,52 TV/ml.

Injekcijos tūris ir didesnė kaip 100–200 mg/ml vaistinio preparato koncentracija įtakos farmakokinetikos parametrams sveikų savanorių organizme nedarė.
Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetika vartojant rekomenduojamas dozes yra tiesinė.
Farmakokinetiniai parametrai to paties paciento organizme ir skirtingų pacientų organizmuose svyruoja nedaug. Po oda leidžiant kartonines dozes, kaupimosi nebūna.

Suleidus enoksaparino natrio druskos po oda, anti-IIa aktyvumas plazmoje būna maždaug dešimt kartų mažesnis nei anti-Xa aktyvumas. Vidutinis didžiausias anti-IIa aktyvumas pasiekiamas po injekcijos po oda praėjus maždaug 3–4 valandoms ir būna 0,13 TV/ml ir 0,19 TV/ml, atitinkamai kartotinai du kartus per parą vartojant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir kartą per parą vartojant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Pasiskirstymas

Enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumo tariamasis pasiskirstymo tūris yra panašus į kraujo tūrį (maždaug 4,3 litro).

Biotransformacija

Daugiausia enoksaparino natrio druskos metabolizuojama kepenyse vykstant desulfacijai ir (arba) depolimerizacijai ir susidarant mažesnės molekulinės masės junginiams, kurių biologinis aktyvumas yra gerokai mažesnis.

Eliminacija

Enoksaparino natrio druskos klirensas yra mažas: į veną per 6 valandas suleidus 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę, vidutinis anti-Xa plazmos klirensas būna 0,74 l/val. Eliminacija yra vienfazė, pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 5 valandos po oda suleidus vienkartinę dozę ir 7 valandos vartojant kartotines dozes.

Maždaug 10 % veiklių fragmentų pašalinama per inkstus. Iš viso veiklių ir neveiklių fragmentų forma per inkstus pašalinama 40 % pavartotos dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės
Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, enoksaparino natrio druskos kinetikos pobūdis senyvų pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali, organizme nesiskiria nuo pobūdžio jaunesnių pacientų organizme. Vis dėlto senstant inkstų funkcija silpnėja, todėl senyvų pacientų organizme enoksaparino natrio druskos eliminacija gali būti lėtesnė (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija
Tyrimo, kuriame dalyvavę progresavusia ciroze sergantys pacientai buvo gydomi kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, metu maksimalaus anti-Xa aktyvumo sumažėjimas buvo susijęs su kepenų funkcijos sutrikimo pasunkėjimu (vertinant pagal *Child-Pugh* skalę). Toks pablogėjimas daugiausia buvo susijęs su ATIII kiekio sumažėjimu, sukeltu ATIII sintezės sumažėjimu pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme.

Sutrikusi inkstų funkcija
Nustatyta tiesinė priklausomybė tarp anti-Xa plazmos klirenso ir kreatinino klirenso esant pusiausvyrinei koncentracijai, tai rodo enoksaparino natrio druskos klirenso mažėjimą silpnėjant inkstų funkcijai. Jeigu yra lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, anti-Xa ekspozicija, apskaičiuota pagal plotą po koncentracijos kreive (AUC), esant pusiauvyrinei koncentracijai, nežymiai padidėja. Jeigu yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, AUC (esant pusiauvyrinei koncentracijai) padidėja reikšmingai (vidutiniškai 65 %) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Hemodializė
Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai yra panašūs į nustatytus kontrolinėje populiacijoje, tačiau po vienkartinės 25 TV, 50 TV ar 100 TV/kg kūno svorio

(0,25 mg, 0,50 mg ar 1 mg/kg kūno svorio) dozės suleidimo į veną AUC buvo du kartus didesnis, palyginti su kontroliniais rodmenimis.

Kūno svoris
Nutukusiems sveikiems savanoriams (KMI – 30–48 kg/m^2) kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę, nustatytas nežymiai didesnis vidutinis anti-Xa aktyvumo AUC (esant pusiausvyrinei koncentracijai), palyginti su nenutukusiais kontrolinės grupės asmenims, tačiau didžiausias anti-Xa aktyvumas plazmoje nepadidėjo. Vaistinį preparatą leidžiant po oda nutukusiems pacientams, pagal kūno svorį koreguotas klirensas būna mažesnis.

Po oda leidžiant pagal kūno svorį nekoreguotą enoksaparino natrio druskos dozę, po vienkartinės 4 000 TV (40 mg) dozės pavartojimo po oda anti-Xa ekspozicija buvo 52 % didesnė mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir 27 % didesnė mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg), palyginti su normalaus kūno svorio kontrolinių tiriamųjų rodmenimis (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetinė sąveika

Farmakokinetinės sąveikos tarp kartu vartojamų enoksaparino natrio druskos ir trombolitikų nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

13 savaičių trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei šunimis (po oda buvo leidžiama 15 mg/kg kūno svorio paros dozė) ir 26 savaites trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei beždžionėmis (po oda bei į veną buvo leidžiama 10 mg/kg kūno svorio paros dozė) metu enoksaparino natrio druskos nepageidaujamų reakcijų, išskyrus koaguliacijos slopinimą, nepasireiškė.

Enoksaparino natrio druska nesukėlė mutageninio poveikio tyrimų *in vitro* (įskaitant Ames tyrimą ir pelių limfominių ląstelių mutacijos perdavimo tyrimą) metu bei klastogeninio poveikio žmonių limfocitų chromosomų aberacijos tyrimo *in vitro* ir žiurkių kaulų čiulpų chromosomų aberacijos tyrimo *in vivo* metu.

Tyrimų su vaikingomis žiurkių ir triušių patelėmis metu po oda leidžiama iki 30 mg/kg kūno svorio enoksaparino natrio druskos paros dozė teratogeninio poveikio ar toksinio poveikio vaisiui nesukėlė. Po oda vartota enoksaparino natrio druska (paros dozės iki 20 mg/kg kūno svorio) poveikio žiurkių patinų bei patelių vaisingumui bei dauginimosi funkcijai nesukėlė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Injekcija po oda

Inhixa negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

Smūginė injekcija (boliusas) į veną tik ūminio MISSTP atvejais

Enoksiparino natrio druską galima saugiai vartoti su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu (žr. 4.2 skyrių).

6.3 Tinkamumo laikas

Užpildytas švirkštas

3 metai

Vaistinis preparatas, praskiestas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu.

8 valandos

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,8 ml tirpalo:
skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir violetinės spalvos polipropileno stūmoklio koteliu. Švirkštai gali papildomai turėti įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo.

Pakuotėje yra:
- 2, 10 arba 30 užpildytų švirkštų
- 10 arba 30 užpildytų švirkštų su adatos apsauga

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

VARTOJIMO INSTRUKCIJOS: UŽPILDYTI ŠVIRKŠTAI

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą be adatos apsaugos įtaisįtaiso

Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kurioje pilvo pusėje ketinate atlikti injekciją. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

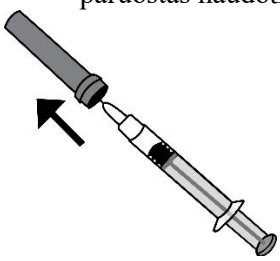
Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*
1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.

3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.

5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

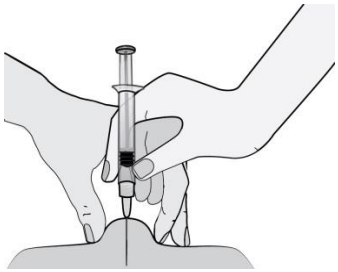


Prieš atlikdami injekciją, **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



8) Nykščiu spauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą.



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą su adatos apsaugos įtaisu

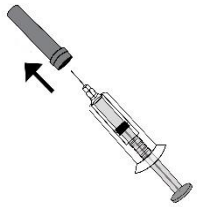
Jūsų užpildytas švirkštas turi prijungtą adatos apsaugos įtaisą, kuris skirtas apsaugoti nuo sužeidimo adata.
Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kurioje pilvo pusėje ketinate atlikti injekciją. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*
1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.
3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ir toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.
5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

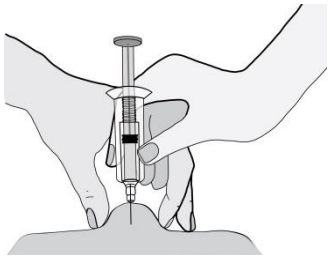


Prieš atlikdami injekciją, **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

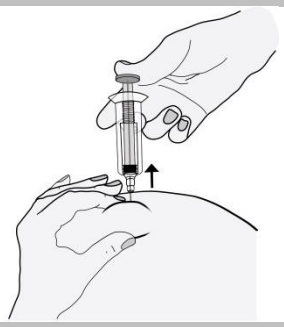
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



8) Nykščiu spauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą. Neatleiskite stūmoklio!



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Stipriai paspauskite švirkšto stūmoklį. Adatos apsauga, kuri turi plastmasinio cilindro formą, automatiškai persistums ant adatos ir visiškai ją uždengs.



11) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2016 m. rugsėjo 15 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2021 rugpjūčio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 15 000 TV (150 mg)/1 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 15 000 anti-Xa TV (atitinkamai 150 mg) enoksaparino natrio druskos (*enoxaparinum natricum*) 1 ml injekcinio vandens.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

Enoksaparino natrio druska yra biologinė medžiaga, gaminama atliekant iš kiaulių žarnų gleivinės gauto heparino benzilo esterio šarminę depolimerizaciją.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte (injekcija).

Skaidrus bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.2 Terapinės indikacijos

Inhixa skirtas vartoti suaugusiesiems toliau nurodytais atvejais.

- Venų tromboembolijos profilaktikai vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams, ypač jeigu atliekamos ortopedinės arba bendrosios chirurgijos, įskaitant onkologinę, operacijos.
- Venų tromboembolijos profilaktikai terapiniams pacientams, kurie serga ūmine liga (pvz., ūminiu širdies nepakankamumu, ūminiu kvėpavimo nepakankamumu, sunkia infekcine arba reumatine liga), jeigu gebėjimas judėti yra apribotas ir yra padidėjusi venų tromboembolijos rizika.
- Giliųjų venų trombozei (GVT) ir plaučių embolijai (PE) gydyti, išskyrus atvejus, kai tikėtina, kad PE gydyti prireiks trombolizinės terapijos arba chirurginio gydymo.
- Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinis gydymas ir jų pasikartojimo prevencija aktyviu vėžiu sergantiems pacientams.
- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu.
- Esant ūminiam koronariniam sindromui:
  - nestabiliajai krūtinės anginai ir miokardo infarktui be ST segmento pakilimo (*non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) gydyti, derinyje su per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi;
  - ūminiam miokardo infarktui su ST segmento pakilimu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) gydyti, įskaitant pacientus, kurie bus gydomi tik vaistiniais preparatais ar kuriems vėliau bus atliekama perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Venų tromboembolijos profilaktika vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams
Individualią tromboembolijos riziką galima nustatyti naudojant validuotą rizikos stratifikavimo modelį.

- Pacientams, kuriems yra vidutinė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 2 000 TV (20 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą. Įrodyta, kad gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze pradėjimas prieš operaciją (iki operacijos likus 2 valandoms) yra veiksmingas ir saugus, atliekant vidutinės rizikos operaciją.
  Vidutinės rizikos pacientams gydymą enoksaparino natrio druska reikia tęsti ne trumpiau kaip 7–10 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Profilaktiką reikia tęsti tol, kol paciento gebėjimas judėti nebebus reikšmingai sumažėjęs.
- Pacientams, kuriems yra didelė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą, gydymą rekomenduojama pradėti likus 12 valandų iki operacijos. Jeigu profilaktiką reikia pradėti anksčiau nei likus 12 valandų iki operacijos (pvz., didelės rizikos pacientams, laukiantiems atidėtos ortopedinės operacijos), paskutinė injekcija turi būti atlikta likus ne daugiau kaip 12 valandų iki operacijos, profilaktika turi būti pratęsta po operacijos praėjus 12 valandų.
  - Jeigu atliekama didelė ortopedinė operacija, rekomenduojama ilgesnė trombozės profilaktika iki 5 savaičių.
  - Jeigu atliekama pilvo ar dubens srities onkologinė operacija, pacientams, kuriems yra didelė venų tromboembolijos (VTE) rizika, rekomenduojama pailginta trombozės profilaktika iki 4 savaičių.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams pacientams
Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą.
Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas mažiausiai 6–14 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Ilgesnio kaip 14 dienų gydymo nauda nenustatyta.

GVT ir PE gydymas
Enoksaparino natrio druska gali būti leidžiama po oda kartą per parą (150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio)) arba du kartus per parą (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio)). Dozavimo schemą gydytojas turi pasirinkti remdamasis individualiu vertinimu, įskaitant tromboembolijos rizikos ir kraujavimo rizikos įvertinimą. 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozė, vartojama kartą per parą, skiriama pacientams, kuriems nėra komplikacijų ir kuriems VTE pasikartojimo rizika yra maža. Du kartus per parą vartojama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė yra skiriama visiems kitiems pacientams, pvz., nutukusiems, sergantiems simptomine PE, vėžiu, pasikartojančia VTE arba proksimaline (klubinės venos [*v. iliaca*]) tromboze.

Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas vidutiniškai 10 dienų. Kai reikia, turi būti pradedami vartoti geriamieji antikoaguliantai (žr. „Gydymo enoksaparino natrio druskos ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą“ 4.2 skyriaus pabaigoje).

Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinio gydymo ir jų pasikartojimo prevencijos pacientams, sergantiems aktyviu vėžiu atveju, gydytojai turi atidžiai įvertinti kiekvieno paciento individualią tromboembolijos ir kraujavimo riziką.
Rekomenduojama dozė yra 100 TV/kg (1 mg/kg), suleidžiama po oda du kartus per parą 5-10 dienų, po to iki 6 mėnesių po 150 TV/kg (1,5 mg/kg) vieną kartą per parą suleidžiama po oda. Nuolatinio gydymo antikoaguliantais naudą reikia iš naujo įvertinta po 6 gydymo mėnesių.

Trombų susidarymo profilaktika hemodializės metu
Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio).
Jeigu yra didelė kraujavimo rizika, dozę reikia mažinti iki 50 TV/kg (0,5 mg/kg), jeigu yra dviguba kraujagyslinė prieiga, arba iki 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio), jeigu yra viena kraujagyslinė prieiga.

Hemodializės metu enoksaparino natrio druską reikia leisti į arterinę apytakos atšaką dializės pradžioje. Tokios dozės poveikio paprastai pakanka 4 valandų procedūrai, tačiau jeigu randama fibrino žiedų, pvz., kai dializė užtrunka ilgiau nei įprasta, galima suleisti papildomą 50–100 TV/kg kūno svorio (0,5–1 mg/kg kūno svorio) dozę.

Duomenų apie enoksaparino natrio druskos vartojimą gydymui arba profilaktikai hemodializės metu nėra.

Ūminis koronarinis sindromas: nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI bei ūminio STEMI gydymas

- Gydant nestabiliąją krūtinės anginą ir NSTEMI rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio), ji leidžiama po oda kas 12 valandų, kartu skiriant ir antitrombocitinį gydymą. Gydymą būtina tęsti ne mažiau kaip 2 dienas ir iki tol, kol stabilizuosis klinikinė būklė, įprastinė gydymo trukmė yra 2–8 dienos.
  Acetilsalicilo rūgštį rekomenduojama vartoti visiems pacientams, jeigu nėra kontraindikacijų; pradinė įsotinamoji dozė yra 150–300 mg (acetilsalicilo rūgštimi negydytiems pacientams), palaikomoji ilgai vartojama paros dozė yra 75–325 mg, neatsižvelgiant į gydymo strategiją.

- Gydant ūminį STEMI rekomenduojama į veną suleisti vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę ir po oda suleisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę. Po to kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 10 000 TV (100 mg)). Kartu būtina skirti tinkamą antitrombocitinį gydymą, pvz., per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi (po 75–325 mg kartą per parą), jeigu nėra kontraindikacijų. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 8 dienos arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvyks anksčiau). Jeigu kartu vartojama trombolitikų (fibrinui specifinių ar nespecifinių), enoksaparino natrio druską reikia suleisti laikotarpiu 15 minučių iki ir 30 minučių po gydymo fibrinolitikais pradžios.
  - Apie dozavimą ≥ 75 metų pacientams žr. poskyrį „Senyviems pacientams“.
  - Jeigu pacientams, kuriems atliekama PVAI, paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda buvo suleista likus mažiau kaip 8 valandoms iki baliono išpūtimo, papildomos dozės leisti nereikia. Jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną reikia suleisti smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija
Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti.
Duomenų nėra.

Senyviems pacientams
Visoms indikacijoms, išskyrus STEMI, dozės senyviems pacientams mažinti nereikia, nebent yra sutrikusi inkstų funkcija (žr. toliau esantį poskyrį „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyrių).
Gydant ūminį STEMI, senyviems ≥ 75 metų pacientams negalima leisti pradinės smūginės dozės į veną. Iš pradžių kas 12 valandų po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 7 500 TV (75 mg), vėliau po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė). Informacijos apie dozavimą senyviems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pateikiama toliau esančiame poskyryje „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyriuje.

Sutrikusi kepenų funkcija
Duomenų apie pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra nedaug (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius), todėl gydant tokius pacientus būtinas atsargumas (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)
Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas
Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.

Dozavimo lentelė pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–30 ml/min.).

Indikacija	Dozavimo schema
Venų tromboembolijos profilaktika	2 000 TV (20 mg) po oda kartą per parą
GVT ir PE gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Ūminio STEMI gydymas (jaunesniems kaip 75 metų pacientams)	1 x 3 000 TV (30 mg) smūginė dozė į veną ir 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas
Ūminio STEMI gydymas (vyresniems kaip 75 metų pacientams)	Smūginė dozė į veną neleidžiama, 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas

Rekomenduojamas dozės koregavimas netaikomas hemodializės indikacijai.

Vidutinio sunkumo ir lengvas inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) ir lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama, tačiau patariama atidžiai stebėti klinikinę būklę.

Vartojimo metodas

Inhixa nėra skirtas leisti į raumenis, todėl neturėtų būti vartojamas šiuo būdu.

Venų tromboembolijos profilaktikai po operacijos, GVT ir PE gydymui, išplėstiniam GVT ir PE gydymui aktyviu vėžiu sergantiems pacientams, nestabiliosios krūtinės anginos bei NSTEMI gydymui enoksaparino natrio druska turi būti leidžiama po oda.

- Ūminio STEMI gydymas pradedamas viena smūgine į veną suleidžiama doze, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.
- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu enoksaparino natrio druskos leidžiama į dializės apytakos arterinę atšaką.

Vienkartiniai užpildyti švirkštai yra paruošti nedelsiant vartoti.

Jeigu naudojamos ampulės ar daugiadoziai flakonai, siekiant užtikrinti tikslaus vaistinio preparato kiekio įtraukimą, rekomenduojama naudoti tuberkulino arba ekvivalentiškus švirkštus.

Injekcijos po oda metodas

Injekciją geriausia atlikti gulinčiam pacientui. Enoksaparino natrio druska leidžiama giliai po oda.

Naudojant užpildytus švirkštus, prieš injekciją oro burbuliukų išstumti iš švirkšto nereikia, kad nebūtų prarasta vaistinio preparato. Jeigu injekuojamą vaistinio preparato kiekį reikia koreguoti pagal paciento kūno svorį, reikia naudoti graduotus užpildytus švirkštus ir perteklių išstumti prieš suleidžiant vaistinį preparatą. Kai kuriais atvejais tikslios dozės dėl švirkšto gradavimo pasiekti neįmanoma, todėl tokiais atvejais tūrį reikia suapvalinti iki artimiausios gradavimo padalos.

Reikia leisti pakaitomis į kairiąją ir dešiniąją priekinę arba užpakalinę šoninę pilvo sienos sritį.

Visą adatą reikia statmenai įsmeigti į švelniai nykščiu ir smiliumi suimtą odos klostę. Odos klostės negalima atleisti tol, kol injekcija nebus užbaigta. Po vaistinio preparato suleidimo injekcijos vietos trinti negalima.

Pastaba, susijusi su užpildytais švirkštais, turinčiais automatinę saugumo sistemą: saugumo sistema suaktyvinama injekcijos pabaigoje (žr. 6.6 skyriuje pateikiamas instrukcijas).

Jeigu pacientas injekciją atlieka pats, jam būtina nurodyti laikytis instrukcijų, pateikiamų šio vaistinio preparato pakuotėje esančiame pacientui skirtame pakuotės lapelyje.

Smūginės dozės injekcija į veną (tik ūminio STEMI indikacijai)

Ūminio STEMI gydymas pradedamas vienos smūginės dozės injekcija į veną, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.
Injekcijai į veną galima naudoti daugiadozį flakoną arba užpildytą švirkštą.
Enoksaparino natrio druską reikia leisti per intraveninę sistemą. Jos negalima maišyti ar vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais. Siekiant išvengti galimo enoksaparino natrio druskos susimaišymo su kitais vaistiniais preparatais, pasirinktą intraveninę sistemą būtina praplauti pakankamu natrio chlorido 9 mg/m (0,9 %) ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje kiekiu prieš enoksaparino natrio druskos smūginės dozės leidimą į veną ir po to, kad būtų išvalyta vaistinio preparato leidimo jungtis.
Enoksaparino natrio druską galima saugiai vartoti kartu su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu.

Pradinė smūginė 3 000 TV (30 mg) dozė
Pradinei smūginei 3 000 TV (30 mg) dozei suleisti reikia naudoti enoksaparino natrio druskos graduotą užpildytą švirkštą: reikia išstumti perteklinį tūrį, kad švirkšte liktų tik 3 000 TV (30 mg). Tada 3 000 TV (30 mg) dozę galima tiesiogiai leisti į intraveninę sistemą.

Papildoma smūginė dozė PVAI atveju, jeigu paskutinė dozė po oda suleista likus daugiau nei 8 valandoms iki baliono išpūtimo
Jeigu pacientui atliekama PVAI ir paskutinė dozė po oda buvo suleista likus daugiau nei 8 valandoms iki baliono išpūtimo, reikia į veną suleisti papildomą smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) dozę.

Siekiant užtikrinti, kad būtų suleistas tikslus mažas tūris, vaistinį preparatą rekomenduojama praskiesti iki 300 TV/ml (3 mg/ml).
Norint gauti 300 TV/ml (3 mg/ml) tirpalą, naudojant 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos užpildytą švirkštą, rekomenduojama naudoti 50 ml infuzijų maišelį (t. y. natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalą) kaip nurodyta toliau.
Švirkštu iš infuzijų maišelio ištraukiama 30 ml skysčio ir jis išpilamas. Visas 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos užpildyto švirkšto turinys suleidžiamas į maišelyje likusius 20 ml. Maišelio turinys švelniai sumaišomas. Švirkštu įtraukiamas reikiamas praskiesto tirpalo tūris ir suleidžiamas į intraveninę sistemą.

Pabaigus skiedimą, tūrį, kurį reikia injekuoti, galima apskaičiuoti pagal formulę [praskiesto tirpalo tūris (ml) = paciento kūno svoris (kg) x 0,1] arba naudojant toliau esančią lentelę. Praskiestą tirpalą rekomenduojama paruošti prieš pat vartojimą.

Per intraveninę sistemą suleidžiamas tūris po skiedimo užbaigimo, esant 300 TV (3 mg)/ml koncentracijai

Kūno svoris	**Reikiama dozė 30 TV/kg (0,3 mg/kg)**		**Injekuojamas tūris, kai praskiesta iki galutinės 300 TV (3 mg)/ml koncentracijos**
[kg]	**TV**	**[mg]**	**[ml]**
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injekcija į arterinę atšaką

Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu vaistinis preparatas leidžiamas į dializės apytakos arterinę atšaką.

Gydymo enoksaparino natrio druska ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą

Gydymo enoksaparino natrio druska ir vitamino K antagonistais (VKA) keitimas vienas į kitą
Būtina sustiprinti klinikinės būklės ir laboratorinių tyrimų rodmenų [protrombino laiko, išreikšto kaip tarptautinis normalizuotas santykis (TNS)] stebėjimą, kad būtų stebimas VKA poveikis.
Maksimalus VKA poveikis pasireiškia po tam tikro laikotarpio, todėl gydymą stabilia enoksaparino natrio druskos doze būtina tęsti pakankamą laikotarpį, kol TNS taps palaikomas norimose terapinėse ribose (tai turi būti patvirtinta dviem iš eilės atliktais tyrimais).
VKA vartojantiems pacientams jų vartojimą reikia nutraukti ir pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę suleisti po to, kai TNS tampa mažesnis nei terapinė riba.

Gydymo enoksaparino natrio druska ir tiesioginiais geriamaisiais antikoaguliantais (TGA) keitimas vienas į kitą
Enoksaparino natrio druska gydomiems pacientams jo vartojimą nutraukti ir pradėti vartoti TGA reikia likus 0–2 valandoms iki laiko, kai reikia suleisti kitą enoksaparino natrio druskos dozę (reikia remtis TGA preparato charakteristikų santrauka).
TGA gydomiems pacientams pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę reikia suleisti tuo metu, kai reikia vartoti kitą TGA dozę.

Vartojimas atliekant spinalinę ir epidurinę anesteziją ar juosmeninę punkciją

Jeigu gydytojas nusprendžia suleisti antikoaguliantą, kai atliekama epidurinė ar spinalinė anestezija arba juosmeninė punkcija, rekomenduojama atidžiai stebėti neurologinę būklę, kadangi yra hematomos nugaros smegenyse ir (ar) smegenų kamiene susidarymo rizika (žr. 4.4 skyrių).

- *Dozės, vartojamos profilaktikai*
  Būtinas mažiausiai 12 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos profilaktinės dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo.
  Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 12 valandų pertrauka.
  Jeigu kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., reikia apsvarstyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 24 valandų reikalingumą.
  Pradėti gydymą 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze likus 2 valandoms iki operacijos yra nesuderinama su neuroaksialine anestezija.
- *Dozės, vartojamos gydymui*
  Būtinas mažiausiai 24 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos gydomosios dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).
  Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 24 valandų pertrauka.
  Jeigu kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., reikia apsvarstyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 48 valandų reikalingumą.
  Pacientams, kurie enoksaparino natrio druskos vartoja du kartus per parą (t. y. po 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą arba 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) turi praleisti antrą enoksaparino natrio druskos dozę, kad būtų pakankama pertrauka prieš kateterio įkišimą ar ištraukimą.

Anti-Xa faktoriaus koncentracija šiais laiko taškais išlieka išmatuojama ir garantijų, kad, kateterį įkišus ar ištraukus po nurodyto laikotarpio, neatsiras hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, nėra.
Panašiai rekomenduojama enoksaparino natrio druskos nevartoti mažiausiai 4 valandas po spinalinės ar epidurinės punkcijos arba kateterio ištraukimo. Toks laikotarpis turi būti paremtas naudos ir rizikos įvertinimu, atsižvelgiant ir į trombozės riziką, ir į kraujavimo, susijusio su procedūra bei paciento rizikos veiksniais, riziką.

4.3 Kontraindikacijos

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti toliau išvardytais atvejais.

- Padidėjęs jautrumas enoksaparino natrio druskai, heparinui ar jo dariniams, įskaitant mažos molekulinės masės heparinus (MMMH), arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvusi su imuniniais mechanizmais susijusi heparino sukelta trombocitopenija (HST) arba antikūnų buvimas kraujyje (taip pat žr. 4.4 skyrių).
- Aktyvus kliniškai reikšmingas kraujavimas ir būklė, kai yra didelė kraujavimo rizika, įskaitant neseniai ištikusį hemoraginį insultą, virškinimo trakto opą, piktybinį naviką (jeigu yra didelė rizika, kad iš jo užkraujuos), neseniai atliktą galvos ar nugaros smegenų arba akių operaciją, patvirtintus ar įtariamus stemplės varikozinius mazgus, arterines-venines malformacijas, kraujagyslių aneurizmas arba sunkius nugaros ar galvos smegenų kraujagyslių sutrikimus.
- Spinalinė ar epidurinė arba regioninė anestezija, jeigu enoksaparino natrio druskos vartota gydomosiomis dozėmis paskutiniųjų 24 valandų laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

MMMH yra biologiniai vaistiniai preparatai. Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Bendroji informacija

Enoksaparino natrio druskos negalima tiesiogiai (ta pačia doze vienetais) keisti į kitus MMMH, o jų − į enoksaparino natrio druską, kadangi skiriasi šių vaistinių preparatų gamybos procesas, molekulinė masė, specifinis anti-Xa ir anti-IIa aktyvumas, vienetai, dozė, klinikinis veiksmingumas ir saugumas. Dėl šių priežasčių skiriasi jų farmakokinetika ir su tuo susijęs biologinis aktyvumas (pvz., antitrombininis aktyvumas, sąveika su trombocitais). Dėl to būtina atkreipti ypatingą dėmesį į kiekvieno patentinio vaistinio preparato vartojimo instrukciją ir ją tiksliai vykdyti.

Buvusi HST (> 100 dienų laikotarpiu)

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti pacientams, kuriems paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvo su imuniniais mechanizmais susijusi HST arba kraujyje yra antikūnų (žr. 4.3 skyrių). Antikūnų kraujyje gali išlikti kelerius metus.
Enoksaparino natrio druskos būtina ypač atsargiai vartoti pacientams, kuriems buvo pasireiškusi heparino sukelta trombocitopenija (prieš > 100 dienų) ir kurių kraujyje nėra antikūnų. Tokiais atvejais sprendimas dėl enoksaparino natrio druskos vartojimo turi būti priimtas tik atidžiai įvertinus naudą ir riziką bei apsvarsčius gydymo ne heparino dariniais (pvz., danaparoido natrio druska ar lepirudinu) galimybę.

Trombocitų skaičiaus stebėjimas

Vėžiu sergančių pacientų, kurių trombocitų kiekis yra mažesnis nei 80 G/l, gydymo antikoaguliantais paskyrimą būtina apsvarstyti kiekvienu konkrečiu atveju ir rekomenduojama atidžiai stebėti tokius pacientus.

Vartojant MMMH, yra su antikūnais susijusios HST pasireiškimo rizika. Trombocitopenija paprastai pasireiškia laikotarpiu nuo 5 iki 21 enoksaparino natrio druskos vartojimo dienos.
HST rizika yra didesnė pooperaciniams pacientams, dažniausiai ji pasireiškia po širdies operacijų ir vėžiu sergantiems pacientams.
Dėl to trombocitų skaičių rekomenduojama tirti prieš pradedant gydymą enoksaparino natrio druska ir vėliau reguliariai jo metu.
Jeigu yra HST rodančių klinikinių simptomų (bet koks naujas arterijų ir (arba) venų tromboembolijos epizodas, bet koks skausmingas odos pažeidimas injekcijos vietoje, bet kokia alerginė ar anafilaktoidinė reakcija gydymo metu), būtina ištirti trombocitų skaičių. Pacientai turi žinoti, kad gali atsirasti tokių simptomų, ir tokiu atveju informuoti savo šeimos gydytoją.
Patvirtinus reikšmingą trombocitų skaičiaus sumažėjimą (30–50 %, palyginti su pradiniu rodmeniu), reikia nedelsiant nutraukti gydymą enoksaparino natrio druska ir pradėti taikyti kitą gydymą ne heparinų tipo antikoaguliantais.

Kraujavimas

Kaip ir vartojant kitų antikoaguliantų, kraujavimas gali prasidėti bet kurioje kūno vietoje. Prasidėjus kraujavimui, reikia išsiaiškinti jo vietą ir pradėti atitinkamai gydyti.
Enoksaparino natrio druskos, kaip ir bet kokio kito antikoagulianto, reikia vartoti atsargiai, kai yra būklė, kurios metu padidėja kraujavimo pavojus, pvz.:

- sutrikusi hemostazė;
- buvusi pepsinė opa;
- neseniai ištikęs išeminis insultas;
- sunki arterinė hipertenzija;
- neseniai pasireiškusi diabetinė retinopatija;
- neurochirurginė ar oftalmologinė operacija;
- kartu vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Laboratoriniai tyrimai

Vartojant dozes, skirtas venų tromboembolijos profilaktikai, enoksaparino natrio druska nedaro reikšmingos įtakos kraujavimo laikui ir bendrų kraujo krešėjimo tyrimų rodmenims bei neveikia trombocitų agregacijos ar fibrinogeno jungimosi prie trombocitų.
Vartojant didesnes dozes, gali pailgėti dalinis aktyvintasis tromboplastino laikas (DATL) ir aktyvintasis krešėjimo laikas (AKL). DATL ir AKL pailgėjimo ryšys su enoksaparino natrio druskos antitromboziniu poveikiu nėra tiesinis, todėl minėti tyrimai nėra tinkami ir patikimi enoksaparino natrio druskos poveikiui stebėti.

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija negali būti atliekamos 24 valandų laikotarpiu po terapinės enoksaparino natrio druskos dozės pavartojimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).
Aprašyta atvejų, kai pacientams, kuriems kartu buvo skiriama enoksaparino natrio druskos ir atliekama spinalinė ar epidurinė anestezija, atsirado hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, sukėlusi ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių. Tokie reiškiniai yra reti, kai kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) arba mažesnė enoksaparino natrio druskos dozė. Tokio poveikio rizika yra didesnė, jeigu naudojami pooperaciniai ilgalaikiai epiduriniai kateteriai, kartu vartojama kitų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų, pvz., nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU), atliekama traumuojanti ar kartotina epidurinė ar spinalinė punkcija arba pacientui jau buvo operuotas stuburas, arba jis yra deformuotas.

Jeigu sukeliama epidurinė ar spinalinė anestezija (analgezija) arba atliekama juosmeninė punkcija, norint sumažinti su enoksaparino natrio druskos vartojimu susijusio kraujavimo riziką, reikia atsižvelgti į enoksaparino natrio druskos farmakokinetiką (žr. 5.2 skyrių). Įkišti ir ištraukti epidurinį kateterį ar atlikti juosmeninę punkciją geriausiai tada, kai enoksaparino natrio druskos antikoaguliacinis poveikis yra silpnas; vis dėlto tikslus laikotarpis, per kurį antikoaguliacinis poveikis kiekvienam pacientui tampa pakankamai silpnas, nėra žinomas. Jeigu paciento kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., į tai būtina atsižvelgti, kadangi enoksaparino natrio druskos eliminacija gali pailgėti (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu gydytojas nusprendžia pacientui, kuriam sukeliama epidurinė arba spinalinė anestezija (analgezija) ar atliekama juosmeninė punkcija, skirti antikoaguliantų, būtina dažnai tirti, ar neatsiranda bet kokių neurologinių sutrikimų požymių ar simptomų, pvz., skausmo nugaros vidurinėje linijoje, sensorinio ir motorinio deficito (kojų tirpimo ar silpnumo), žarnyno ir (arba) šlapimo pūslės disfunkcijos. Pacientą reikia perspėti, kad, pastebėjęs bet kurį iš paminėtų požymių ar simptomų, jis nedelsdamas apie tai informuotų gydytoją. Įtarus, kad atsirado spinalinės hematomos požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nustatyti diagnozę ir pradėti gydymą; būtina apsvarstyti nugaros smegenų dekompresijos reikalingumą, nors toks gydymas gali ir nepadėti išvengti neurologinio pažeidimo ar jį pašalinti.

Odos nekrozė / odos vaskulitas

Gauta pranešimų apie odos nekrozę ir odos vaskulitą vartojant MMMH, tokiu atveju būtina nedelsiant nutraukti gydymą.

Perkutaninės vainikinių arterijų revaskuliarizacijos procedūros

Siekiant sumažinti kraujavimo riziką po kraujagyslių instrumentinių procedūrų gydant nestabiliąją krūtinės anginą, NSTEMI ir ūminį STEMI, reikia tiksliai laikytis rekomenduojamų pertraukų tarp enoksaparino natrio druskos dozių leidimo. Svarbu pasiekti, kad po PVAI nekraujuotų iš punkcijos vietos. Jeigu naudojama punkcijos vietą užsandarinanti priemonė, įmovą galima ištraukti iš karto. Jeigu punkcijos vieta užspaudžiama rankiniu būdu, įmovą galima pašalinti praėjus 6 valandoms nuo paskutinės enoksaparino natrio druskos injekcijos į veną ar po oda. Jeigu gydymas enoksaparino natrio druska tęsiamas įmovą ištraukus, kita enoksaparino natrio druskos dozė leidžiama ne anksčiau kaip po 6–8 valandų. Reikia stebėti, ar nėra kraujavimo arba hematomos susidarymo požymių procedūros vietoje.

Ūminis infekcinis endokarditas

Heparino paprastai nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie serga ūminiu infekciniu endokarditu, kadangi kyla kraujavimo į smegenis rizika. Jeigu manoma, kad toks gydymas neabejotinai būtinas, sprendimą būtina priimti tik atidžiai įvertinus individualią naudą ir riziką.

Protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo trombozės profilaktikai tyrimų su pacientais, kuriems protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai, neatlikta. Buvo pavienių protezuotų širdies vožtuvų trombozės atvejų pacientams, kurie turėjo protezuotų mechaninių širdies vožtuvų ir trombozės profilaktikai vartojo enoksaparino natrio druskos. Tokių atvejų vertinimą apsunkina kiti buvę rizikos veiksniai, įskaitant kitas ligas, ir nepakankami klinikiniai duomenys. Kai kuriais iš šių atvejų pacientės buvo nėščios moterys ir trombozė sukėlė moters bei vaisiaus mirtį.

Nėščios moterys, turinčios protezuotų mechaninių širdies vožtuvų

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo tromboembolijos profilaktikai tyrimų su nėščiomis moterimis, turinčiomis mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, neatlikta. Klinikinio tyrimo metu nėščios moterys, turinčios mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, vartojo enoksaparino natrio druskos (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) tromboembolijos profilaktikai. 2 iš 8 moterų susidarė kraujo krešulių, užkimšusių vožtuvus bei sukėlusių moters ir vaisiaus mirtį. Po enoksaparino natrio druskos pateikimo į rinką gauta pavienių pranešimų apie protezuotų mechaninių širdies vožtuvų trombozę nėščioms moterims, enoksaparino natrio druskos vartojusioms tromboembolijos profilaktikai. Tromboembolijos rizika gali būti didesnė nėščioms moterims, turinčioms protezuotų mechaninių širdies vožtuvų.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams, vartojantiems enoksaparino natrio druskos profilaktinėmis dozėmis, kraujavimo rizikos padidėjimo nepastebėta. Vis dėlto senyviems pacientams (ypač 80 metų ir vyresniems) didesnė kraujavimo komplikacijų pasireiškimo rizika gali būti vartojant terapines dozes. Rekomenduojamas atidus klinikinis stebėjimas, be to, reikia apsvarstyti dozės mažinimo galimybę vyresniems kaip 75 metų pacientams, gydomiems nuo STEMI (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, padidėja enoksaparino natrio druskos ekspozicija, todėl didėja kraujavimo rizika. Rekomenduojama atidžiai stebėti tokių pacientų klinikinę būklę, be to, galima apsvarstyti biologinio anti-Xa aktyvumo parametrų stebėjimo reikalingumą (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.
Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–30 ml/min.), enoksaparino natrio druskos ekspozicija reikšmingai padidėja, todėl rekomenduojama koreguoti profilaktikai ar gydymui vartojamas dozes (žr. 4.2 skyrių).
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) arba lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama.

Sutrikusi kepenų funkcija

Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi didėja kraujavimo rizika. Dozės koregavimas remiantis anti-Xa aktyvumo stebėjimu pacientams, kurie serga kepenų ciroze, nėra patikimas ir todėl nerekomenduojamas (žr. 5.2 skyrių).

Mažas kūno svoris

Nustatyta, kad profilaktinėmis pagal kūno svorį nekoreguotomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos ekspozicija mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg) būna didesnė, todėl gali padidėti kraujavimo rizika. Rekomenduojamas atidus klinikinis tokių pacientų stebėjimas (žr. 5.2 skyrių).

Nutukę pacientai

Nutukusiems pacientams yra didesnė tromboembolijos rizika. Profilaktinių dozių saugumas ir veiksmingumas nutukusiems pacientams (kūno masės indeksas > 30 kg/m²) nebuvo iki galo nustatyti ir bendros nuomonės dėl dozės koregavimo nėra. Tokie pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar neatsiranda tromboembolijos požymių ir simptomų.

Hiperkalemija

Heparinas gali slopinti aldosterono išsiskyrimą iš antinksčių ir dėl to sukelti hiperkalemiją (žr. 4.8 skyrių), ypač pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, lėtiniu inkstų nepakankamumu, kuriems prieš pradedant gydymą jau yra metabolinė acidozė arba kurie jau vartoja kalio kiekį didinančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių). Reikia reguliariai matuoti kalio kiekį plazmoje, ypač didesnės rizikos grupės pacientams.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė

Buvo pranešta apie su gydymu enoksaparinu susijusią ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP), kurios dažnis nežinomas. Išrašant receptą pacientus reikia informuoti apie požymius bei simptomus ir atidžiai stebėti, ar nepasireiškė odos reakcijų. Jei pasireiškia tas reakcijas leidžiančių įtarti požymių ir simptomų, enoksaparino vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti alternatyvų gydymą (pagal aplinkybes).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu nerekomenduojama

Hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai (žr. 4.4 skyrių)

Tam tikrų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų vartojimą rekomenduojama nutraukti prieš gydymo enoksaparino natrio druska pradžią, nebent jeigu yra neabejotinų jų vartojimo tęsimo indikacijų. Jeigu toks kombinuotasis gydymas būtinas, enoksaparino natrio druską reikia vartoti atidžiai stebint paciento klinikinę būklę bei atitinkamus laboratorinius rodmenis. Tokie vaistiniai preparatai yra:

- sisteminio poveikio salicilatai, acetilsalicilo rūgštis uždegimą malšinančiomis dozėmis ir NVNU, įskaitant ketoroloaką;
- kiti trombolitikai (pvz., alteplazė, reteplazė, streptokinazė, tenekteplazė, urokinazė) ir antikoaguliantai (žr. 4.2 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu reikia atsargiai

Toliau išvardytų vaistinių preparatų kartu su enoksaparino natrio druska galima vartoti atsargiai.

Kiti hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai, pvz.:
- trombocitų agregacijos inhibitoriai, įskaitant antiagregacinėmis (kardioprotekcinėmis) dozėmis vartojamą acetilsalicilo rūgštį, klopidogrelį, tiklopidiną ir glikoproteino IIb/IIIa antagonistus, skirtus vartoti nuo ūminio koronarinio sindromo, nes yra kraujavimo rizika;
- dekstranas 40;
- sisteminio poveikio gliukokortikoidai.

Kalio kiekį didinantys vaistiniai preparatai
Kalio kiekį serume didinančių vaistinių preparatų vartoti kartu su enoksaparino natrio druska galima, tačiau būtina atidžiai stebėti klinikinę būklę ir laboratorinius rodmenis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra duomenų apie tai, kad antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą vartojamas enoksaparinas prasiskverbtų per moters placentą. Tokios informacijos apie pirmąjį nėštumo trimestrą nėra.
Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio toksinio poveikio vaisiui ar teratogeninio poveikio (žr. 5.3 skyrių). Tyrimai su gyvūnais parodė, kad per placentą prasiskverbia minimalus enoksaparino kiekis.
Nėštumo laikotarpiu enoksaparino natrio druskos galima vartoti tik tada, kai gydytojas nusprendžia, kad tai neabejotinai būtina.

Nėščias enoksaparino natrio druska gydomas moteris reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda kraujavimo arba per stipraus antikoaguliacinio poveikio požymių, ir įspėti apie kraujavimo riziką. Turimi duomenys rodo, kad nėra įrodymų, jog padidėja kraujavimo, trombocitopenijos ar osteoporozės rizika, palyginti su būnančia moterims, kurios nėra nėščios, išskyrus nėščias moteris, kurioms yra protezuotų širdies vožtuvų (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu planuojama epidurinė anestezija, prieš tai rekomenduojama nutraukti enoksaparino natrio druskos vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar nepakitusio enoksaparino išsiskiria į motinos pieną. Į žindančių žiurkių pieną pateko labai nedaug enoksaparino ar jo metabolitų.
Per burną pavartotos enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina. *Inhixa* gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie enoksaparino natrio druskos poveikį vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enoksaparino natrio druska gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Enoksaparino natrio druskos poveikis vertintas atlikus klinikinius tyrimus, kurių metu enoksaparino natrio druskos vartojo daugiau kaip 15 000 pacientų. Iš jų 1 776 pacientai, kuriems buvo tromboembolinių komplikacijų rizika, vaistinio preparato vartojo GVT profilaktikai po ortopedinių ar pilvo operacijų, 1 169 terapiniai pacientai, kurie sirgo ūmine terapine liga ir kurių galėjimas judėti

buvo labai apribotas, vaistinio preparato vartojo GVT profilaktikai, 559 pacientai vaistinio preparato vartojo GVT gydyti (plaučių embolijos (PE) buvo arba nebuvo), 1 578 pacientai vaistinio preparato vartojo nestabiliajai krūtinės anginai ir ne Q bangos miokardo infarktui gydyti, 10 176 pacientai vaistinio preparato vartojo ūminiam STEMI gydyti.

Enoksaparino natrio druskos dozavimo schema šių klinikinių tyrimų metu skyrėsi ir priklausė nuo indikacijos. Pacientams po operacijos bei terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, kurių gebėjimas judėti buvo labai apribotas, GVT profilaktikai kartą per parą po oda buvo leidžiama 4 000 TV (40 mg) dozė. Nuo GVT (kartu su PE arba be jos) gydytiems pacientams kas 12 valandų po oda buvo leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) arba kartą per parą po oda buvo leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė. Klinikinių nestabiliosios krūtinės anginos ir ne Q bangos miokardo infarkto gydymo tyrimų metu kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė, o klinikinių ūminio STEMI gydymo tyrimų metu iš pradžių į veną leista smūginė 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, po to kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė.

Klinikinių tyrimų metu nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo kraujavimas, trombocitopenija ir trombocitozė (žr. 4.4 skyrių ir toliau esantį poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“).

Pacientų, sergančių aktyviu vėžiu, GVT ir PE gydymo enoksaparinu saugumo duomenys yra panašūs į GVT ir PE gydymo saugumo profilį.

Buvo pranešta apie su gydymu enoksaparinu susijusią ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP) (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateikiami duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas klinikinių tyrimų metu bei praneštas poregistracinio stebėjimo metu („*“ rodo reakcijas, apie kurias duomenų gauta poregistracinio stebėjimo metu).
Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinimas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai
Dažni: kraujavimas, hemoraginė anemija*, trombocitopenija, trombocitozė.
Reti: eozinofilija*.
Reti: imuninės alerginės trombocitopenijos su tromboze atvejai; kai kuriems pacientams trombozė komplikavosi organų infarktu ar galūnių išemija (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės sistemos sutrikimai
Dažni: alerginė reakcija.
Reti: anafilaksinė ar anafilaktoidinė reakcija, įskaitant šoką*.

Nervų sistemos sutrikimai
Dažni: galvos skausmas*.

Kraujagyslių sutrikimai
Reti: spinalinė hematoma* (arba hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną). Tokios reakcijos sukėlė įvairaus sunkumo neurologinius pažeidimus, įskaitant ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai
Labai dažni: kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas (daugiausia transaminazių, viršutinė normos riba viršijama > 3 kartus).

Nedažni: hepatoceliulinis kepenų pažeidimas*.
Reti: cholestazinis kepenų pažeidimas*.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai
Dažni: dilgėlinė, niežėjimas, eritema.
Nedažni: pūslinis dermatitas.
Reti: alopecija*.
Reti: odos vaskulitas*, odos nekrozė*, paprastai pasireiškianti injekcijos vietoje (prieš tai paprastai atsiranda purpura ar infiltruotų ir skausmingų eriteminių dėmių).
Mazgeliai injekcijos vietoje* (uždegimo apimti mazgeliai, o ne enoksaparinu užpildyti cistiniai dariniai). Toks poveikis išnyksta po kelių dienų, gydymo nutraukti nereikia.
Dažnis nežinomas: Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ŪGEP)

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai
Reti: osteoporozė* po ilgalaikio gydymo (ilgesnio kaip 3 mėnesiai).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai
Dažni: hematoma injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, kitokia injekcijos vietos reakcija (pvz., edema, kraujavimas, padidėjęs jautrumas, uždegimas, sukietėjimas, skausmas ar reakcija).
Nedažni: lokalus dirginimas, odos nekrozė injekcijos vietoje.

Tyrimai
Reti: hiperkalemija* (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

<u>Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas</u>

Kraujavimas
Tokios reakcijos apėmė ir sunkų kraujavimą, atsiradusį ne daugiau kaip 4,2 % pacientų (chirurginių pacientų). Kai kuriais atvejais pacientai mirė. Toliau išvardytos hemoraginės komplikacijos chirurginiams pacientams buvo laikomos sunkiomis: (1) kraujavimas, sukėlęs kliniškai reikšmingą sutrikimą, (2) kraujavimas, kai hemoglobino koncentracija sumažėjo ≥ 2 g/dl arba reikėjo perpilti 2 ar daugiau vienetų kraujo produktų. Retroperitoninis ir intrakranijinis kraujavimas visada buvo laikomas sunkiu.
Kaip ir vartojant kitokių antikoaguliantų, kraujavimas gali pasireikšti tais atvejais, kai yra susijusių rizikos veiksnių, pvz., yra kraujavimą sukelti galintis organų pažeidimas, atliekama invazinė procedūra arba vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	*Labai dažni* **Kraujavimas** [α] *Reti* **Retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni* **Kraujavimas** [α]	*Labai dažni* **Kraujavimas** [α] *Nedažni:* **Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni* [b]: ***Hemoragija***	*Dažni* **Kraujavimas** [α] *Reti* **Retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni:* **Kraujavimas** [α] *Nedažni:* **Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas**

[α]: pvz., hematoma, ekchimozė ne injekcijos vietoje, žaizdos hematoma, hematurija, epistaksė ir kraujavimas iš virškinimo trakto.
[b]: dažnis, pagrįstas retrospektyviniu registro tyrimu, kuriame dalyvavo 3526 pacientai (žr. 5.1 skyrių)

Trombocitopenija ir trombocitozė (žr. 4.4 skyrių Trombocitų skaičiaus stebėjimas)

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	*Labai dažni* **Trombocitozė**[β] *Dažni* **Trombocitopenija**	*Nedažni:* **Trombocitopenija**	*Labai dažni* **Trombocitozė**[β] *Dažni* **Trombocitopenija**	*Nežinoma:* ***Trombocitopenija***	*Nedažni:* **Trombocitopenija**	*Dažni* **Trombocitozė**[β]**, trombocitopenija** *Labai reti* **Imuninė alerginė trombocitopenija**

[β]: Trombocitų kiekio padidėjimas >400 g/l

Vaikų populiacija

Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti (žr. 4.2 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Požymiai ir simptomai

Atsitiktinis enoksaparino natrio druskos perdozavimas į veną, ekstrakorporaliai ar po oda gali sukelti hemoraginių komplikacijų. Išgerto (net labai didelėmis dozėmis) enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina.

Gydymas

Antikoaguliacinį poveikį didele dalimi galima neutralizuoti lėtai į veną leidžiant protamino. Protamino dozė priklauso nuo suleistos enoksaparino natrio druskos dozės. 1 mg protamino neutralizuoja 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos, suleistos per paskutines 8 valandas, antikoaguliacinį poveikį. Jeigu po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjo daugiau kaip 8 valandos arba nuspręsta, kad reikia antros protamino dozės, galima suleisti 0,5 mg protamino kiekvienam 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos. Po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjus 12 valandų, protamino vartoti gali nereikėti. Vis dėlto net didelės protamino dozės neutralizuoja ne visą enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumą (daugiausiai – apie 60 %) (žr. protamino druskų vartojimo informaciją).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai vaistai, heparino preparatai, ATC kodas – B01A B05

Inhixa yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

Farmakodinaminis poveikis

Enoksaparinas yra mažos molekulinės masės heparinas (MMMH), kurio vidutinė molekulinė masė yra apie 4 500 daltonų ir kuriam būdingas atskiras įprastinio heparino antitrombozinis ir antikoaguliacinis poveikis. Veiklioji medžiaga yra natrio druska.

In vitro išgrynintose sistemose enoksaparino natrio druska sukelia stiprų anti-Xa krešėjimo faktoriaus poveikį (maždaug 100 TV/mg) ir silpną anti-IIa faktoriaus ar antitrombininį poveikį (maždaug 28 TV/mg), poveikio santykis yra 3,6. Tokį antikoaguliacinį poveikį lemia antitrombinas III (ATIII), žmogaus organizme sukeliantis antitrombozinį poveikį.

Tyrimų su sveikais savanoriais, pacientais ir ikiklinikiniais modeliais metu greta anti-Xa ir anti-IIa aktyvumo nustatytos ir kitos antitrombozinės ir uždegimą slopinančios enoksaparino savybės. Tokios savybės yra nuo ATIII priklausomas kitų koaguliacijos veiksnių, pvz., VIIa faktoriaus, slopinimas, endogeninio audinių faktoriaus grandinės inhibitoriaus (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) išsiskyrimo skatinimas bei von Willebrando faktoriaus (vWF) išsiskyrimo iš kraujagyslių endotelio į kraujotaką slopinimas. Žinoma, kad šie faktoriai lemia bendrą antitrombozinį enoksaparino poveikį. Vartojama profilaktikai enoksaparino natrio druska nesukelia reikšmingo poveikio DATL. Jeigu enoksaparino natrio druskos vartojama gydymui, stipriausio poveikio metu DATL gali pailgėti 1,5–2,2 karto, palyginti su kontroliniu rodmeniu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Su operacija susijusios venų tromboembolijos profilaktika

Pailginta VTE profilaktika po ortopedinės operacijos

Dvigubai koduoto pacientų, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija, pailgintos profilaktikos tyrimo metu 179 pacientai, kuriems nebuvo venų tromboembolijos ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n = 90), arba placebo (n = 89). GVT dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebu, PE atvejų nebuvo. Sunkaus kraujavimo reiškinių nebuvo. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)	**Placebas kartą per parą po oda n (%)**
Visi pacientai, kuriems taikyta pailginta profilaktika	90 (100)	89 (100)
Visi VTE atvejai (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Visi GVT atvejai (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	5 (5,6)[#]	7 (8,8)

*p rodmuo, palyginti su placebu = 0,008
#p rodmuo, palyginti su placebu = 0,537

Antrojo dvigubai koduoto tyrimo metu 262 pacientai, kuriems nebuvo VTE, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n = 131), arba placebo (n = 131). Panašiai kaip ir pirmojo tyrimo metu, sutrikimų dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebu, vertinant ir visus VTE atvejus (21 [16 %] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 45 [34,4 %] placebo grupėje; p = 0,001), ir proksimalinės GVT atvejus (8 [6,1 %] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 28 [21,4 %] placebo grupėje; p = < 0,001). Sunkaus kraujavimo reiškinių skirtumų enoksaparino natrio druskos ir placebo grupėse nebuvo.

Pailginta GVT profilaktika po onkologinės operacijos
Dvigubai koduoto, daugiacentrio tyrimo metu buvo lyginami keturių savaičių ir vienos savaitės profilaktikos enoksaparino natrio druska saugumas ir veiksmingumas vertinant 332 pacientus, kuriems buvo atlikta planinė onkologinė pilvo ar dubens srities operacija. Pacientai 6–10 dienų laikotarpiu kasdien vartojo enoksaparino natrio druskos (4 000 TV (40 mg) po oda), ir po to buvo atsitiktinai priskirti kitą 21 dieną vartoti enoksaparino natrio druskos arba placebo. Laikotarpiu tarp 25 ir 31 dienos arba greičiau, jeigu atsirado venų tromboembolijos simptomų, buvo atlikta abipusė venografija. Pacientai buvo stebimi tris mėnesius. Keturių savaičių profilaktika enoksaparino natrio druska, palyginti su vienos savaitės profilaktika enoksaparino natrio druska, po onkologinės pilvo ar dubens srities operacijos reikšmingai sumažino venografija nustatytos trombozės dažnį. Venų tromboembolijos dažnis dvigubai koduotos fazės pabaigoje buvo 12,0 % (n = 20) placebo grupėje ir 4,8 % (n = 8) enoksaparino natrio druskos grupėje; p = 0,02. Skirtumas išliko ir po trijų mėnesių [13,8 %, palyginti su 5,5 % (n = 23, palyginti su 9), p = 0,01]. Kraujavimo ar kitų komplikacijų dažnio skirtumų dvigubai koduotu ar stebėjimo laikotarpiu nebuvo.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, jeigu tikėtinas gebėjimo judėti apribojimas

Dvigubai koduoto, daugiacentrio, paralelinių grupių tyrimo metu buvo lyginamas kartą per parą po oda leidžiamos 2 000 TV (20 mg) arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozės ir placebo poveikis GVT profilaktikai terapiniams pacientams, kurie sirgo ūmine liga ir kurių gebėjimas judėti buvo reikšmingai apribotas (apibūdinama kaip < 10 metrų nueinama distancija per ≤ 3 dienas). Į šį tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie sirgo širdies nepakankamumu (III arba IV NYHA klasės), ūminiu kvėpavimo nepakankamumu ar komplikuotu lėtiniu kvėpavimo nepakankamumu ir ūmine infekcine ar reumatine liga ir kuriems buvo bent vienas VTE rizikos veiksnys (amžius ≥ 75 metų, vėžys, buvusi VTE, nutukimas, venų varikozės, gydymas hormonais ir lėtinis širdies ar kvėpavimo nepakankamumas).
Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 1 102 pacientai, iš jų gydyti 1 073. Gydymas buvo tęsiamas 6–14 dienų (trukmės mediana 7 dienos). Kartą per parą po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, palyginti su placebu, reikšmingai sumažino VTE dažnį. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 2 000 TV (20 mg) kartą per parą po oda n (%)	**Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)**	**Placebas n (%)**
Visi terapiniai pacientai, gydyti ūminės ligos laikotarpiu	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Visi VTE atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Visi GVT atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venų tromboembolijos reiškiniai, įskaitant GVT, PE ir mirtį, jeigu laikyta, kad jos priežastis buvo tromboembolija
* p rodmuo, palyginti su placebu = 0,0002

Maždaug 3-ąjį mėnesį po įtraukimo VTE dažnis išliko reikšmingai mažesnis gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze grupėje, palyginti su placebo grupe.
Bendrasis ir sunkių kraujavimo reiškinių dažnis buvo atitinkamai 8,6 % ir 1,1 % placebo grupėje, 11,7 % ir 0,3 % gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje bei 12,6 % ir 1,7 % gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje.

GVT su PE ar be jos gydymas

Daugiacentrio paralelinių grupių tyrimo metu 900 pacientų, kuriems buvo ūminė kojų GVT su PE arba be jos, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir buvo pradėtas gydymas ligoninėje (i) kartą per parą po oda leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze, (ii) kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze arba (iii) smūgine į veną suleista 5 000 TV heparino doze, po to taikant nuolatinę heparino infuziją (siekiant, kad DATL būtų 55–85 sekundės). Iš viso tyrimo metu į atsitiktines imtis buvo suskirstyti 900 pacientų ir visi jie buvo gydyti. Be to, visi pacientai vartojo varfarino natrio druskos (dozė koreguota pagal protrombino laiką, siekiant, kad TNS būtų 2,0–3,0), toks gydymas buvo pradėtas 72 valandų laikotarpiu iki gydymo enoksaparino natrio druska arba įprastinio gydymo heparinu pradžios ir tęstas 90 dienų. Gydymas enoksaparino natrio druska arba įprastinis gydymas heparinu tęstas ne trumpiau kaip 5 dienas bei tol, kol buvo pasiektas tikslinis varfarino natrio druskos poveikis, vertinant TNS. Abi gydymo enoksaparino natrio druska schemos buvo ekvivalentiškos

įprastiniam gydymui heparinu, vertinant pasikartojančios venų tromboembolijos (GVT ir (arba) PE) riziką. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 150 TV/kg (1,5 mg/kg) kartą per parą po oda n (%)	**Enoksaparino natrio druska 100 TV/kg (1 mg/kg) du kartus per parą po oda n (%)**	**Heparinas pagal DATL koreguojamas intraveninis gydymas n (%)**
Visi gydyti pacientai, kuriems buvo GVT (su PE arba be jos)	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Visi VTE atvejai (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Visi GVT atvejai (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
-			

VTE = venų tromboembolijos reiškiniai (GVT ir (arba) PE)
* Skirtumo tarp gydymo grupių 95 % pasikliautinieji intervalai, vertinant visus VTE atvejus, buvo:
- enoksaparino natrio druska kartą per parą, palyginti su heparinu (nuo -3,0 iki 3,5), enoksaparino natrio druska kas 12 valandų, palyginti su heparinu (nuo -4,2 iki 1,7).

Sunkaus kraujavimo reiškinių atsirado 1,7 % pacientų kartą per parą vartojamos 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje, 1,3 % − du kartus per parą vartojamos 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje ir 2,1 % − heparino grupėje.

Gilių venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinis gydymas ir jų pasikartojimo prevencija aktyviu vėžiu sergantiems pacientams

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo nedidelis pacientų skaičius, pastebėtas pasikartojančios VTE dažnis pacientams, kurie buvo gydomi enoksaparinu, vartojamu vieną ar du kartus per parą nuo 3 iki 6 mėnesių, yra panašus kaip ir vartojant varfariną.

Veiksmingumas realiomis sąlygomis buvo vertinamas 4451 pacientui, sergančiam simptomine VTE ir aktyviu vėžiu, grupėje iš tarptautinio pacientų, sergančių VTE ir kitomis trombozinėmis ligomis, registro RIETE. 3526 pacientams iki 6 mėnesių buvo leidžiama po oda enoksaparino, o 925 pacientams – tinzaparino arba dalteparino. Iš 3526 pacientų, gydomų enoksaparinu, 891 pacientui pradiniam gydymui skirta 1,5 mg/kg vieną kartą per parą ir gydymas pratęstas iki 6 mėnesių (vien tik vieną kartą per parą), 1854 pacientai buvo gydomi pradine 1,0 mg/kg doze du kartus per parą režimu ir pratęstu gydymu iki 6 mėnesių (vien tik du kartus per parą), o 687 pacientai buvo gydomi pradine 1,0 mg/kg doze du kartus per parą, po to 1,5 mg/kg vieną kartą per parą (du kartus per parą – vieną kartą per parą) pratęsus gydymą iki 6 mėnesių. Vidutinė gydymo trukmė iki režimo pakeitimo ir jos mediana buvo atitinkamai 17 dienų ir 8 dienos. Reikšmingo VTE pasikartojimo dažnio skirtumo tarp abiejų gydymo grupių nebuvo (žr. lentelę), o enoksaparinas atitiko iš anksto nustatytą ne prastesnės gydymo kokybės kriterijų 1,5 (HR, pakoreguotas pagal atitinkamas kovariacines charakteristikas, 0,817, 95 % PI: 0,499-1,336). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp abiejų gydymo grupių dėl santykinės didelio (mirtino ar nemirtino) kraujavimo ir mirties dėl visų priežasčių rizikos nenustatyta (žr. lentelę).

Lentelė. RIETECAT tyrimo veiksmingumo ir saugumo rezultatai

Rezultatas	Enoksaparinas n =3526	Kitas MMMH n =925	Koreguotas rizikos santykis enoksaparinas / kitas MMMH [95 % pasikliautinasis intervalas]
VTE pasikartojimas	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Didelis kraujavimas	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Nedidelis kraujavimas	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Visos mirtys	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

MMMH - mažos molekulinės masės heparinas

Toliau pateikiama kiekvieno RIETECAT tyrime naudoto gydymo režimo rezultatų apžvalga tarp 6 mėn. gydymą baigusių pacientų:

6 lentelė. Pacientų, baigusių 6 mėnesių gydymą, 6 mėnesių gydymo rezultatai pagal skirtingus gydymo režimus

Rezultatas N (%) (95 % PI)	Enoksaparinas visi režimai	Enoksaparinas visi režimai					ES registruoti MMMH
		Enoksaparinas kartą per parą	Enoksaparinas dukart per parą	Enoksaparinas nuo dviejų iki vieno karto per parą	Enoksaparinas nuo vieno iki dviejų kartų per parą	Enoksaparinas Daugiau nei vienas keitimas	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE pasikartojimas	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 %)
Didelis kraujavimas (mirtinas ir nemirtinas)	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 %)
Kliniškai reikšmingi nedideli kraujavimai	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 %)
Mirtis dėl visų priežasčių	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 %)
Mirtina PE arba su kraujavimu susijusi mirtis	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 %)
*Visi duomenys su 95 % PI							

Nestabiliosios krūtinės anginos ir miokardo infarkto be ST pakilimo gydymas

Didelio daugiacentrio tyrimo metu 3 171 pacientas, į jį įtrauktas krūtinės anginos arba miokardo infarkto be Q bangos ūminės fazės metu, buvo priskirtas atsitiktinėms imtims ir kartu su acetilsalicilo rūgštimi (kartą per parą vartojama 100–325 mg doze) kas 12 valandų po oda vartojo 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio enoksaparino natrio druskos dozę arba į veną vartojo nefrakcionuotą hepariną (dozė koreguota pagal DATL). Pacientai turėjo būti gydomi ligoninėje ne trumpiau kaip 2 dienas ir ne ilgiau kaip 8 dienas (iki klinikinės stabilizacijos, revaskuliarizacijos procedūros arba išleidimo iš ligoninės). Pacientai turėjo būti stebimi iki 30 dienų. Enoksaparino natrio druska, palyginti su heparinu, reikšmingai sumažino kombinuotąją krūtinės anginos, miokardo infarkto ir mirties riziką, kuri 14-ąją dieną sumažėjo nuo 19,8 % iki 16,6 % (santykinės rizikos sumažėjimas 16,2 %). Toks kombinuotojo dažnio sumažėjimas išliko po 30 dienų (nuo 23,3 iki 19,8 %, santykinės rizikos sumažėjimas 15 %).
Reikšmingų sunkaus kraujavimo skirtumų nebuvo, tačiau kraujavimas injekcijos po oda vietoje buvo dažnesnis.

Ūminio miokardo infarkto su ST segmento pakilimu gydymas

Didelio daugiacentrio klinikinio tyrimo metu 20 479 ūminio STEMI ištikti pacientai, kuriuos buvo galima gydyti fibrinolitikais, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes ir buvo gydomi arba į veną suleidžiant vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę, iš karto po to po oda suleidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir po to kas 12 valandų po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, arba 48 valandas į veną vartojant nefrakcionuoto heparino (dozė buvo koreguojama pagal DATL). Be to, visi pacientai ne trumpiau kaip 30 dienų buvo gydomi acetilsalicilo rūgštimi. Enoksaparino natrio druskos dozavimas keistas pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir senyviems (75 metų ir vyresniems) pacientams. Enoksaparino natrio druskos injekcijos po oda buvo tęsiamos ne ilgiau kaip aštuonias dienas arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvykdavo anksčiau).
4 716 pacientų buvo atlikta perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI) (kartu su koduotu tiriamuoju vaistiniu preparatu papildomai skiriant antitrombozinį vaistinį preparatą). Vadinasi, enoksaparino natrio druskos vartojusiems pacientams PVAI buvo atliekama vartojant enoksaparino natrio druskos (nekeičiant gydymo) schema, patvirtinta ankstesnių tyrimų metu t. y. jeigu paskutinė dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus mažiau kaip 8 valandoms, papildomos dozės neleista, o jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną leista smūginė 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė.
Vartojant enoksaparino natrio druską, palyginti su nefrakcionuotu heparinu, reikšmingai sumažėjo pagrindinės kombinuotosios vertinamosios baigties (mirties nuo bet kokios priežasties arba pakartotinio miokardo infarkto) dažnis per pirmąsias 30 dienų po atsitiktinių imčių sudarymo (9,9 % enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 12,0 % nefrakcionuoto heparino grupėje), santykinė rizika sumažėjo 17 % ($p < 0,001$).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis, vertinant pagal veiksmingumo baigčių dažnį, pasireiškė po 48 valandų, kai 35 % sumažėjo pakartotinio miokardo infarkto santykinė rizika, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu ($p < 0,001$).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai buvo stabilus visose pagrindiniuose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytus pagal amžių, lytį, miokardo infarkto lokalizaciją, esantį ar nesantį cukrinį diabetą, buvusį ar nebuvusį ankstesnį miokardo infarktą, vartoto fibrinolitiko tipą ir laiką iki gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu.
Enoksaparino natrio druskos poveikis, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu, buvo statistiškai reikšmingai geresnis pacientams, kuriems perkutaninė vainikinių arterijų intervencija buvo atlikta per 30 dienų nuo atsitiktinių imčių sudarymo (santykinė rizika sumažėjo 23 %), ir pacientams, kuriems buvo skirtas tik gydymas vaistiniais preparatais (santykinė rizika sumažėjo 15 %, $p = 0,27$, vertinant sąveiką).
30-ąją dieną kombinuotosios vertinamosios baigties, t. y. mirties, pakartotinio miokardo infarkto ar intrakranijinio kraujavimo (bendrojo palankaus klinikinio poveikio vertinimas) dažnis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis ($p < 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (10,1 %), palyginti su heparino grupe (12,2 %), santykinė rizika sumažėjo 17 % gydymo enoksaparino natrio druska naudai.

Sunkaus kraujavimo dažnis 30-ąją dieną buvo reikšmingai didesnis ($p < 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (2,1 %), palyginti su heparino grupe (1,4 %). Kraujavimas iš virškinimo trakto dažniau pasireiškė enoksaparino natrio druskos grupėje (0,5 %), palyginti su heparino grupe (0,1 %), o intrakranijinio kraujavimo dažnis abiejose grupėse buvo panašus (0,8 % enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 0,7 % heparino grupėje).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai pasireiškė per pirmąsias 30 dienų ir išliko 12 mėnesių stebėjimo laikotarpiu.

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, ciroze sergantiems pacientams (B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) enoksaparino natrio druskos 4 000 TV (40 mg) dozę vartoti vartų venos trombozės profilaktikai yra saugu ir veiksminga. Būtina pastebėti, kad mokslinėje literatūroje pateikiami tyrimai gali turėti trūkumų. Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi jiems didėja kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių), be to, formalių dozės nustatymo tyrimų su ciroze sergančiais pacientais (A, B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) neatlikta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendrosios savybės

Rekomenduojamomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai po vienkartinio ir kartotinio pavartojimo į poodį ir po vienkartinio pavartojimo į veną vertinti pagal anti-Xa (daugiausia) ir anti-IIa aktyvumo plazmoje kitimą. Enoksaparino natrio druskos anti-Xa ir anti-IIa farmakokinetinio poveikio rodmenys kiekybiškai vertinti patvirtintais amidolitiniais metodais.

Absorbcija

Absoliutus po oda suleistos enoksaparino natrio druskos biologinis prieinamumas, skaičiuojant pagal anti-Xa aktyvumą, yra artimas 100 %.

Gali būti vartojamos skirtingos dozės bei formos ir taikomos skirtingos dozavimo schemos. Maksimalus anti-Xa aktyvumas plazmoje atsiranda praėjus 3–5 valandoms po injekcijos po oda ir būna maždaug 0,2, 0,4, 1 ir 1,3 anti-Xa TV/ml, po oda suleidus atitinkamai vieną 2 000 TV, 4 000 TV, 100 TV/kg kūno svorio ir 150 TV/kg kūno svorio (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg kūno svorio ir 1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Į veną suleidus smūginę 3 000 TV (30 mg) dozę ir po to iš karto pradedant po oda kas 12 valandų leisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozes, pradinis maksimalus anti-Xa aktyvumas būna 1,16 TV/ml ($n = 16$) ir vidutinė ekspozicija atitinka 88 % pusiausvyrinio lygio. Pusiausvyrinė koncentracija pasiekiama antrąją gydymo dieną.

Sveikiems savanoriams kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) ir 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozes, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo 2-ąją dieną ir vidutinis ekspozicijos santykis buvo maždaug 15 % didesnis nei būna po vienos dozės pavartojimo. Kartotinai du kartus per parą po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo laikotarpiu nuo 3 iki 4 dienos, vidutinė ekspozicija buvo maždaug 65 % didesnė nei būna po vienos dozės pavartojimo, vidutinis didžiausias ir mažiausias anti-Xa aktyvumas buvo atitinkamai maždaug 1,2 ir 0,52 TV/ml.

Injekcijos tūris ir didesnė kaip 100–200 mg/ml vaistinio preparato koncentracija įtakos farmakokinetikos parametrams sveikų savanorių organizme nedarė.
Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetika vartojant rekomenduojamas dozes yra tiesinė.
Farmakokinetiniai parametrai to paties paciento organizme ir skirtingų pacientų organizmuose svyruoja nedaug. Po oda leidžiant kartonines dozes, kaupimosi nebūna.

Suleidus enoksaparino natrio druskos po oda, anti-IIa aktyvumas plazmoje būna maždaug dešimt kartų mažesnis nei anti-Xa aktyvumas. Vidutinis didžiausias anti-IIa aktyvumas pasiekiamas po injekcijos po oda praėjus maždaug 3–4 valandoms ir būna 0,13 TV/ml ir 0,19 TV/ml, atitinkamai kartotinai du kartus per parą vartojant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir kartą per parą vartojant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Pasiskirstymas

Enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumo tariamasis pasiskirstymo tūris yra panašus į kraujo tūrį (maždaug 4,3 litro).

Biotransformacija

Daugiausia enoksaparino natrio druskos metabolizuojama kepenyse vykstant desulfacijai ir (arba) depolimerizacijai ir susidarant mažesnės molekulinės masės junginiams, kurių biologinis aktyvumas yra gerokai mažesnis.

Eliminacija

Enoksaparino natrio druskos klirensas yra mažas: į veną per 6 valandas suleidus 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę, vidutinis anti-Xa plazmos klirensas būna 0,74 l/val. Eliminacija yra vienfazė, pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 5 valandos po oda suleidus vienkartinę dozę ir 7 valandos vartojant kartotines dozes.
Maždaug 10 % veiklių fragmentų pašalinama per inkstus. Iš viso veiklių ir neveiklių fragmentų forma per inkstus pašalinama 40 % pavartotos dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės
Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, enoksaparino natrio druskos kinetikos pobūdis senyvų pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali, organizme nesiskiria nuo pobūdžio jaunesnių pacientų organizme. Vis dėlto senstant inkstų funkcija silpnėja, todėl senyvų pacientų organizme enoksaparino natrio druskos eliminacija gali būti lėtesnė (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija
Tyrimo, kuriame dalyvavę progresavusia ciroze sergantys pacientai buvo gydomi kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, metu maksimalaus anti-Xa aktyvumo sumažėjimas buvo susijęs su kepenų funkcijos sutrikimo pasunkėjimu (vertinant pagal *Child-Pugh* skalę). Toks pablogėjimas daugiausia buvo susijęs su ATIII kiekio sumažėjimu, sukeltu ATIII sintezės sumažėjimu pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme.

Sutrikusi inkstų funkcija
Nustatyta tiesinė priklausomybė tarp anti-Xa plazmos klirenso ir kreatinino klirenso esant pusiausvyrinei koncentracijai, tai rodo enoksaparino natrio druskos klirenso mažėjimą silpnėjant inkstų funkcijai. Jeigu yra lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, anti-Xa ekspozicija, apskaičiuota pagal plotą po koncentracijos kreive (AUC), esant pusiauvyrinei koncentracijai, nežymiai padidėja. Jeigu yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, AUC (esant pusiauvyrinei koncentracijai) padidėja reikšmingai (vidutiniškai 65 %) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Hemodializė
Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai yra panašūs į nustatytus kontrolinėje populiacijoje, tačiau po vienkartinės 25 TV, 50 TV ar 100 TV/kg kūno svorio (0,25 mg, 0,50 mg ar 1 mg/kg kūno svorio) dozės suleidimo į veną AUC buvo du kartus didesnis, palyginti su kontroliniais rodmenimis.

Kūno svoris
Nutukusiems sveikiems savanoriams (KMI – 30–48 kg/m^2) kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę, nustatytas nežymiai didesnis vidutinis anti-Xa aktyvumo AUC (esant pusiausvyrinei koncentracijai), palyginti su nenutukusiais kontrolinės grupės asmenims, tačiau didžiausias anti-Xa aktyvumas plazmoje nepadidėjo. Vaistinį preparatą leidžiant po oda nutukusiems pacientams, pagal kūno svorį koreguotas klirensas būna mažesnis.

Po oda leidžiant pagal kūno svorį nekoreguotą enoksaparino natrio druskos dozę, po vienkartinės 4 000 TV (40 mg) dozės pavartojimo po oda anti-Xa ekspozicija buvo 52 % didesnė mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir 27 % didesnė mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg), palyginti su normalaus kūno svorio kontrolinių tiriamųjų rodmenimis (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetinė sąveika

Farmakokinetinės sąveikos tarp kartu vartojamų enoksaparino natrio druskos ir trombolitikų nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

13 savaičių trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei šunimis (po oda buvo leidžiama 15 mg/kg kūno svorio paros dozė) ir 26 savaites trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei beždžionėmis (po oda bei į veną buvo leidžiama 10 mg/kg kūno svorio paros dozė) metu enoksaparino natrio druskos nepageidaujamų reakcijų, išskyrus koaguliacijos slopinimą, nepasireiškė.

Enoksaparino natrio druska nesukėlė mutageninio poveikio tyrimų *in vitro* (įskaitant Ames tyrimą ir pelių limfominių ląstelių mutacijos perdavimo tyrimą) metu bei klastogeninio poveikio žmonių limfocitų chromosomų aberacijos tyrimo *in vitro* ir žiurkių kaulų čiulpų chromosomų aberacijos tyrimo *in vivo* metu.

Tyrimų su vaikingomis žiurkių ir triušių patelėmis metu po oda leidžiama iki 30 mg/kg kūno svorio enoksaparino natrio druskos paros dozė teratogeninio poveikio ar toksinio poveikio vaisiui nesukėlė. Po oda vartota enoksaparino natrio druska (paros dozės iki 20 mg/kg kūno svorio) poveikio žiurkių patinų bei patelių vaisingumui bei dauginimosi funkcijai nesukėlė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Injekcija po oda

Inhixa negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

Smūginė injekcija (boliusas) į veną tik ūminio MISSTP atvejais

Enoksiparino natrio druską galima saugiai vartoti su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu (žr. 4.2 skyrių).

6.3 Tinkamumo laikas

Užpildytas švirkštas

3 metai

Vaistinis preparatas, praskiestas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu.

8 valandos

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1 ml tirpalo:
skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir tamsiai mėlynos spalvos polipropileno stūmoklio koteliu. Švirkštas gali papildomai turėti įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo.

Pakuotėje yra:
- 2, 10 arba 30 užpildytų švirkštų
- 10 arba 30 užpildytų švirkštų su adatos apsauga

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

VARTOJIMO INSTRUKCIJOS: UŽPILDYTI ŠVIRKŠTAI

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą be adatos apsaugos įtaiso

Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

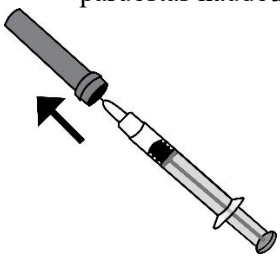
Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kurioje pilvo pusėje ketinate daryti injekciją. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*
1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.
3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.

5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

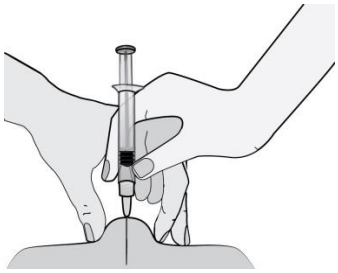


Prieš atlikdami injekciją, **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

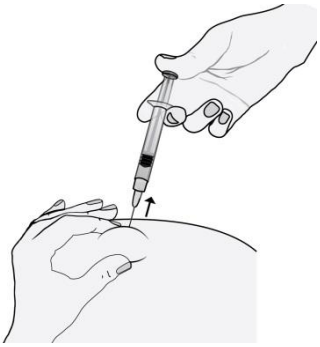
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



8) Nykščiu spauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą.



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą su adatos apsaugos įtaisu

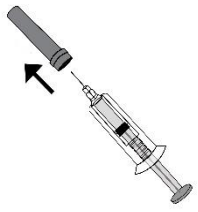
Jūsų užpildytas švirkštas turi prijungtą adatos apsaugos įtaisą, kuris skirtas apsaugoti nuo sužeidimo adata.
Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamumo laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kur ketinate leisti vaistinio preparato. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*
1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.
3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.
5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

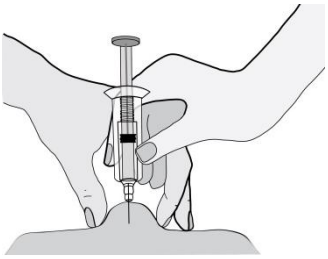


Prieš atlikdami injekciją **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

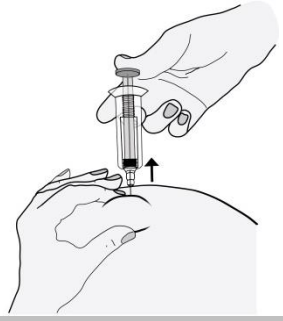
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



8) Nykščiu spauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistinis preparatas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą. Neatleiskite stūmoklio!



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Stipriai paspauskite švirkšto stūmoklį. Adatos apsauga, kuri turi plastmasinio cilindro formą, automatiškai persistums ant adatos ir visiškai ją uždengs.

11) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2016 m. rugsėjo 15 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2021 rugpjūčio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 30 000 TV (300 mg)/3 ml injekcinis tirpalas daugiadozėje talpyklėje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 30 000 anti-Xa TV (atitinkamai 300 mg) enoksaparino natrio druskos (*enoxaparinum natricum*) 3,0 ml injekcinio vandens.

Kiekviename ml yra 10 000 TV (100 mg) enoksaparino natrio druskos.

Enoksaparino natrio druska yra biologinė medžiaga, gaminama atliekant iš kiaulių žarnų gleivinės gauto heparino benzilo esterio šarminę depolimerizaciją.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Benzilo alkoholis (45 mg / 3,0 ml)

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.3 Terapinės indikacijos

Inhixa skirtas vartoti suaugusiesiems toliau nurodytais atvejais.

- Venų tromboembolijos profilaktikai vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams, ypač jeigu atliekamos ortopedinės arba bendrosios chirurgijos, įskaitant onkologinę, operacijos.
- Venų tromboembolijos profilaktikai terapiniams pacientams, kurie serga ūmine liga (pvz., ūminiu širdies nepakankamumu, ūminiu kvėpavimo nepakankamumu, sunkia infekcine arba reumatine liga), jeigu gebėjimas judėti yra apribotas ir yra padidėjusi venų tromboembolijos (VTE) rizika.
- Giliųjų venų trombozei (GVT) ir plaučių embolijai (PE) gydyti, išskyrus atvejus, kai tikėtina, kad PE gydyti prireiks trombolizinės terapijos arba chirurginio gydymo.
- Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinis gydymas ir jų pasikartojimo prevencija aktyviu vėžiu sergantiems pacientams.
- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu.
- Esant ūminiam koronariniam sindromui:
  - nestabiliajai krūtinės anginai ir miokardo infarktui be ST segmento pakilimo (*non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) gydyti, derinyje su per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi;
  - ūminiam miokardo infarktui su ST segmento pakilimu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) gydyti, įskaitant pacientus, kurie bus gydomi tik vaistiniais preparatais ar kuriems vėliau bus atliekama perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Venų tromboembolijos profilaktika vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams
Individualią tromboembolijos riziką galima nustatyti naudojant validuotą rizikos stratifikavimo modelį.

- Pacientams, kuriems yra vidutinė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 2 000 TV (20 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą. Įrodyta, kad gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze pradėjimas prieš operaciją (iki operacijos likus 2 valandoms) yra veiksmingas ir saugus, atliekant vidutinės rizikos operaciją.
  Vidutinės rizikos pacientams gydymą enoksaparino natrio druska reikia tęsti ne trumpiau kaip 7–10 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Profilaktiką reikia tęsti tol, kol paciento gebėjimas judėti nebebus reikšmingai sumažėjęs.
- Pacientams, kuriems yra didelė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą, gydymą rekomenduojama pradėti likus 12 valandų iki operacijos. Jeigu profilaktiką reikia pradėti anksčiau nei likus 12 valandų iki operacijos (pvz., didelės rizikos pacientams, laukiantiems atidėtos ortopedinės operacijos), paskutinė injekcija turi būti atlikta likus ne daugiau kaip 12 valandų iki operacijos, profilaktika turi būti pratęsta po operacijos praėjus 12 valandų.
  - Jeigu atliekama didelė ortopedinė operacija, rekomenduojama ilgesnė trombozės profilaktika iki 5 savaičių.
  - Jeigu atliekama pilvo ar dubens srities onkologinė operacija, pacientams, kuriems yra didelė venų tromboembolijos (VTE) rizika, rekomenduojama pailginta trombozės profilaktika iki 4 savaičių.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams pacientams
Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą.
Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas mažiausiai 6–14 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Ilgesnio kaip 14 dienų gydymo nauda nenustatyta.

GVT ir PE gydymas
Enoksaparino natrio druska gali būti leidžiama po oda kartą per parą (150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio)) arba du kartus per parą (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio)). Dozavimo schemą gydytojas turi pasirinkti remdamasis individualiu vertinimu, įskaitant tromboembolijos rizikos ir kraujavimo rizikos įvertinimą. 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozė, vartojama kartą per parą, skiriama pacientams, kuriems nėra komplikacijų ir kuriems VTE pasikartojimo rizika yra maža. Du kartus per parą vartojama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė yra skiriama visiems kitiems pacientams, pvz., nutukusiems, sergantiems simptomine PE, vėžiu, pasikartojančia VTE arba proksimaline (klubinės venos [*v. iliaca*]) tromboze.

Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas vidutiniškai 10 dienų. Kai reikia, turi būti pradedami vartoti geriamieji antikoaguliantai (žr. „Gydymo enoksaparino natrio druskos ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą“ 4.2 skyriaus pabaigoje).

Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinio gydymo ir jų pasikartojimo prevencijos pacientams, sergantiems aktyviu vėžiu atveju, gydytojai turi atidžiai įvertinti kiekvieno paciento individualią tromboembolijos ir kraujavimo riziką.
Rekomenduojama dozė yra 100 TV/kg (1 mg/kg), suleidžiama po oda du kartus per parą 5-10 dienų, po to iki 6 mėnesių po 150 TV/kg (1,5 mg/kg) vieną kartą per parą suleidžiama po oda. Nuolatinio gydymo antikoaguliantais naudą reikia iš naujo įvertinta po 6 gydymo mėnesių.

Trombų susidarymo profilaktika hemodializės metu
Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio).
Jeigu yra didelė kraujavimo rizika, dozę reikia mažinti iki 50 TV/kg (0,5 mg/kg), jeigu yra dviguba kraujagyslinė prieiga, arba iki 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio), jeigu yra viena kraujagyslinė prieiga.

Hemodializės metu enoksaparino natrio druską reikia leisti į arterinę apytakos atšaką dializės pradžioje. Tokios dozės poveikio paprastai pakanka 4 valandų procedūrai, tačiau jeigu randama fibrino žiedų, pvz., kai dializė užtrunka ilgiau nei įprasta, galima suleisti papildomą 50–100 TV/kg kūno svorio (0,5–1 mg/kg kūno svorio) dozę.

Duomenų apie enoksaparino natrio druskos vartojimą gydymui arba profilaktikai hemodializės metu nėra.

Ūminis koronarinis sindromas: nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI bei ūminio STEMI gydymas

- Gydant nestabiliąją krūtinės anginą ir NSTEMI rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio), ji leidžiama po oda kas 12 valandų, kartu skiriant ir antitrombocitinį gydymą. Gydymą būtina tęsti ne mažiau kaip 2 dienas ir iki tol, kol stabilizuosis klinikinė būklė, įprastinė gydymo trukmė yra 2–8 dienos.
  Acetilsalicilo rūgštį rekomenduojama vartoti visiems pacientams, jeigu nėra kontraindikacijų; pradinė įsotinamoji dozė yra 150–300 mg (acetilsalicilo rūgštimi negydytiems pacientams), palaikomoji ilgai vartojama paros dozė yra 75–325 mg, neatsižvelgiant į gydymo strategiją.

- Gydant ūminį STEMI rekomenduojama į veną suleisti vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę ir po oda suleisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę. Po to kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 10 000 TV (100 mg)). Kartu būtina skirti tinkamą antitrombocitinį gydymą, pvz., per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi (po 75–325 mg kartą per parą), jeigu nėra kontraindikacijų. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 8 dienos arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvyks anksčiau). Jeigu kartu vartojama trombolitikų (fibrinui specifinių ar nespecifinių), enoksaparino natrio druską reikia suleisti laikotarpiu 15 minučių iki ir 30 minučių po gydymo fibrinolitikais pradžios.
  - Apie dozavimą ≥ 75 metų pacientams žr. poskyrį „Senyviems pacientams“.
  - Jeigu pacientams, kuriems atliekama PVAI, paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda buvo suleista likus mažiau kaip 8 valandoms iki baliono išpūtimo, papildomos dozės leisti nereikia. Jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną reikia suleisti smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija
Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti.
Duomenų nėra.

Senyviems pacientams
Visoms indikacijoms, išskyrus STEMI, dozės senyviems pacientams mažinti nereikia, nebent yra sutrikusi inkstų funkcija (žr. toliau esantį poskyrį „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyrių).
Gydant ūminį STEMI, senyviems ≥ 75 metų pacientams negalima leisti pradinės smūginės dozės į veną. Iš pradžių kas 12 valandų po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 7 500 TV (75 mg), vėliau po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė). Informacijos apie dozavimą senyviems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pateikiama toliau esančiame poskyryje „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyriuje.

Sutrikusi kepenų funkcija
Duomenų apie pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra nedaug (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius), todėl gydant tokius pacientus būtinas atsargumas (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)
Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas

Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.

Dozavimo lentelė pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–30 ml/min.).

Indikacija	Dozavimo schema
Venų tromboembolijos profilaktika	2 000 TV (20 mg) po oda kartą per parą
GVT ir PE gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Ūminio STEMI gydymas (jaunesniems kaip 75 metų pacientams)	1 x 3 000 TV (30 mg) smūginė dozė į veną ir 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas
Ūminio STEMI gydymas (vyresniems kaip 75 metų pacientams)	Smūginė dozė į veną neleidžiama, 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas

Rekomenduojamas dozės koregavimas netaikomas hemodializės indikacijai.

Vidutinio sunkumo ir lengvas inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) ir lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama, tačiau patariama atidžiai stebėti klinikinę būklę.

Inhixa sudėtyje yra benzilo alkoholio, todėl jo negalima vartoti naujagimiams ir neišnešiotiems naujagimiams (žr. 4.3 skyrių).

Vartojimo metodas

Inhixa nėra skirtas leisti į raumenis, todėl neturėtų būti vartojamas šiuo būdu.

Venų tromboembolijos profilaktikai po operacijos, GVT ir PE gydymui, išplėstiniam GVT ir PE gydymui aktyviu vėžiu sergantiems pacientams, nestabiliosios krūtinės anginos bei NSTEMI gydymui enoksaparino natrio druska turi būti leidžiama po oda.

- Ūminio STEMI gydymas pradedamas viena smūgine į veną suleidžiama doze, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.
- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu enoksaparino natrio druskos leidžiama į dializės apytakos arterinę atšaką.

Jeigu naudojami daugiadoziai flakonai, siekiant užtikrinti tikslaus vaistinio preparato kiekio įtraukimą, rekomenduojama naudoti tuberkulino arba ekvivalentiškus švirkštus.

Injekcijos po oda metodas

Injekciją geriausia atlikti gulinčiam pacientui. Enoksaparino natrio druska leidžiama giliai po oda.

Naudojant užpildytus švirkštus, prieš injekciją oro burbuliukų išstumti iš švirkšto nereikia, kad nebūtų prarasta vaistinio preparato. Jeigu injekuojamą vaistinio preparato kiekį reikia koreguoti pagal

paciento kūno svorį, reikia naudoti graduotus užpildytus švirkštus ir perteklių išstumti prieš suleidžiant vaistinį preparatą. Kai kuriais atvejais tikslios dozės dėl švirkšto gradavimo pasiekti neįmanoma, todėl tokiais atvejais tūrį reikia suapvalinti iki artimiausios gradavimo padalos.

Reikia leisti pakaitomis į kairiąją ir dešiniąją priekinę arba užpakalinę šoninę pilvo sienos sritį.

Visą adatą reikia statmenai įsmeigti į švelniai nykščiu ir smiliumi suimtą odos klostę. Odos klostės negalima atleisti tol, kol injekcija nebus užbaigta. Po vaistinio preparato suleidimo injekcijos vietos trinti negalima.

Intraveninė (smūginės dozės) injekcija (tik ūminio STEMI indikacijai)

Ūminio STEMI gydymas pradedamas vienos smūginės dozės injekcija į veną, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.
Injekcijai į veną galima naudoti daugiadozį flakoną arba užpildytą švirkštą.
Enoksaparino natrio druską reikia leisti per intraveninę sistemą. Jos negalima maišyti ar vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais. Siekiant išvengti galimo enoksaparino natrio druskos susimaišymo su kitais vaistiniais preparatais, pasirinktą intraveninę sistemą būtina praplauti pakankamu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio tirpalo ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje kiekiu prieš enoksaparino natrio druskos smūginės dozės leidimą į veną ir po to, kad būtų išvalyta vaistinio preparato leidimo jungtis. Enoksaparino natrio druską galima saugiai vartoti kartu su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuziniu tirpalu ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu.

Pradinė smūginė 3 000 TV (30 mg) dozė
Pradinei smūginei 3 000 TV (30 mg) dozei suleisti reikia naudoti enoksaparino natrio druskos graduotą užpildytą švirkštą: reikia išstumti perteklinį tūrį, kad švirkšte liktų tik 3 000 TV (30 mg). Tada 3 000 TV (30 mg) dozę galima tiesiogiai leisti į intraveninę sistemą.

Papildoma smūginė dozė PVAI atveju, jeigu paskutinė dozė po oda suleista likus daugiau nei 8 valandoms iki baliono išpūtimo
Jeigu pacientui atliekama PVAI ir paskutinė dozė po oda buvo suleista likus daugiau nei 8 valandoms iki baliono išpūtimo, reikia į veną suleisti papildomą smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) dozę.

Siekiant užtikrinti, kad būtų suleistas tikslus mažas tūris, vaistinį preparatą rekomenduojama atskiesti iki 300 TV/ml (3 mg/ml).
Norint gauti 300 TV/ml (3 mg/ml) tirpalą, naudojant 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos užpildytą švirkštą, rekomenduojama naudoti 50 ml infuzijų maišelį (t. y. natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinį tirpalą ar 5 % gliukozės injekciname vandenyje tirpalą), kaip nurodyta toliau.
Švirkštu iš infuzijų maišelio ištraukiama 30 ml skysčio ir jis išpilamas. Visas 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos užpildyto švirkšto turinys suleidžiamas į maišelyje likusius 20 ml. Maišelio turinys švelniai sumaišomas. Švirkštu įtraukiamas reikiamas praskiesto tirpalo tūris ir suleidžiamas į intraveninę sistemą.

Pabaigus skiedimą, tūrį, kurį reikia injekuoti, galima apskaičiuoti pagal formulę [praskiesto tirpalo tūris (ml) = paciento kūno svoris (kg) x 0,1] arba naudojant toliau esančią lentelę. Praskiestą tirpalą rekomenduojama paruošti prieš pat vartojimą.

Per intraveninę sistemą suleidžiamas tūris po skiedimo užbaigimo, esant 300 TV (3 mg)/ml koncentracijai

Kūno svoris	**Reikiama dozė 30 TV/kg (0,3 mg/kg)**		**Injekuojamas tūris, kai praskiesta iki galutinės 300 TV (3 mg)/ml koncentracijos**
[kg]	**TV**	**[mg]**	**[ml]**
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injekcija į arterinę atšaką

Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu vaistinis preparatas leidžiamas į dializės apytakos arterinę atšaką.

Gydymo enoksaparino natrio druska ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą

Gydymo enoksaparino natrio druska ir vitamino K antagonistais (VKA) keitimas vienas į kitą
Būtina sustiprinti klinikinės būklės ir laboratorinių tyrimų rodmenų [protrombino laiko, išreikšto kaip tarptautinis normalizuotas santykis (TNS)] stebėjimą, kad būtų stebimas VKA poveikis.
Maksimalus VKA poveikis pasireiškia po tam tikro laikotarpio, todėl gydymą stabilia enoksaparino natrio druskos doze būtina tęsti pakankamą laikotarpį, kol TNS taps palaikomas norimose terapinėse ribose (tai turi būti patvirtinta dviem iš eilės atliktais tyrimais).
VKA vartojantiems pacientams jų vartojimą reikia nutraukti ir pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę suleisti po to, kai TNS tampa mažesnis nei terapinė riba.

Gydymo enoksaparino natrio druska ir tiesioginiais geriamaisiais antikoaguliantais (TGA) keitimas vienas į kitą
Enoksaparino natrio druska gydomiems pacientams jo vartojimą nutraukti ir pradėti vartoti TGA reikia likus 0–2 valandoms iki laiko, kai reikia suleisti kitą enoksaparino natrio druskos dozę (reikia remtis TGA preparato charakteristikų santrauka).

TGA gydomiems pacientams pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę reikia suleisti tuo metu, kai reikia vartoti kitą TGA dozę.

Vartojimas atliekant spinalinę ir epidurinę anesteziją ar juosmeninę punkciją

Jeigu gydytojas nusprendžia suleisti antikoaguliantą, kai atliekama epidurinė ar spinalinė anestezija arba juosmeninė punkcija, rekomenduojama atidžiai stebėti neurologinę būklę, kadangi yra hematomos nugaros smegenyse ir (ar) smegenų kamiene susidarymo rizika (žr. 4.4 skyrių).

- *Dozės, vartojamos profilaktikai*
  Būtinas mažiausiai 12 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos profilaktinės dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo.
  Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 12 valandų pertrauka.
  Jeigu kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., reikia apsvarstyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 24 valandų reikalingumą.
  Pradėti gydymą 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze likus 2 valandoms iki operacijos yra nesuderinama su neuroaksialine anestezija.
- *Dozės, vartojamos gydymui*
  Būtinas mažiausiai 24 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos gydomosios dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).
  Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 24 valandų pertrauka.
  Jeigu kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., reikia apsvarstyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 48 valandų reikalingumą.
  Pacientams, kurie enoksaparino natrio druskos vartoja du kartus per parą (t. y. po 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą arba 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) turi praleisti antrą enoksaparino natrio druskos dozę, kad būtų pakankama pertrauka prieš kateterio įkišimą ar ištraukimą.

Anti-Xa faktoriaus koncentracija šiais laiko taškais išlieka išmatuojama ir garantijų, kad, kateterį įkišus ar ištraukus po nurodyto laikotarpio, neatsiras hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, nėra.
Panašiai rekomenduojama enoksaparino natrio druskos nevartoti mažiausiai 4 valandas po spinalinės ar epidurinės punkcijos arba kateterio ištraukimo. Toks laikotarpis turi būti paremtas naudos ir rizikos įvertinimu, atsižvelgiant ir į trombozės riziką, ir į kraujavimo, susijusio su procedūra bei paciento rizikos veiksniais, riziką.

4.3 Kontraindikacijos

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti toliau išvardytais atvejais.

- Padidėjęs jautrumas enoksaparino natrio druskai, heparinui ar jo dariniams, įskaitant mažos molekulinės masės heparinus (MMMH), benzilo alkoholiui arba bet kuriai kitai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvusi su imuniniais mechanizmais susijusi heparino sukelta trombocitopenija (HST) arba antikūnų buvimas kraujyje (taip pat žr. 4.4 skyrių).
- Aktyvus kliniškai reikšmingas kraujavimas ir būklė, kai yra didelė kraujavimo rizika, įskaitant neseniai ištikusį hemoraginį insultą, virškinimo trakto opą, piktybinį naviką (jeigu yra didelė rizika, kad iš jo užkraujuos), neseniai atliktą galvos ar nugaros smegenų arba akių operaciją, patvirtintus ar įtariamus stemplės varikozinius mazgus, arterines-venines malformacijas, kraujagyslių aneurizmas arba sunkius nugaros ar galvos smegenų kraujagyslių sutrikimus.
- Spinalinė ar epidurinė arba regioninė anestezija, jeigu enoksaparino natrio druskos vartota gydomosiomis dozėmis paskutiniųjų 24 valandų laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių).

Kadangi sudėtyje yra benzilo alkoholio (žr. 6.1 skyrių), daugiadoziame flakone esančio enoksaparino natrio druskos negalima vartoti naujagimiams arba neišnešiotiems naujagimiams (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

MMMH yra biologiniai vaistiniai preparatai. Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Bendroji informacija

Enoksaparino natrio druskos negalima tiesiogiai (ta pačia doze vienetais) keisti į kitus MMMH, o jų − į enoksaparino natrio druską, kadangi skiriasi šių vaistinių preparatų gamybos procesas, molekulinė masė, specifinis anti-Xa ir anti-IIa aktyvumas, vienetai, dozė, klinikinis veiksmingumas ir saugumas. Dėl šių priežasčių skiriasi jų farmakokinetika ir su tuo susijęs biologinis aktyvumas (pvz., antitrombininis aktyvumas, sąveika su trombocitais). Dėl to būtina atkreipti ypatingą dėmesį į kiekvieno patentinio vaistinio preparato vartojimo instrukciją ir ją tiksliai vykdyti.

Buvusi HST (> 100 dienų laikotarpiu)

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti pacientams, kuriems paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvo su imuniniais mechanizmais susijusi HST arba kraujyje yra antikūnų (žr. 4.3 skyrių). Antikūnų kraujyje gali išlikti kelerius metus.
Enoksaparino natrio druskos būtina ypač atsargiai vartoti pacientams, kuriems buvo pasireiškusi heparino sukelta trombocitopenija (prieš > 100 dienų) ir kurių kraujyje nėra antikūnų. Tokiais atvejais sprendimas dėl enoksaparino natrio druskos vartojimo turi būti priimtas tik atidžiai įvertinus naudą ir riziką bei apsvarsčius gydymo ne heparino dariniais (pvz., danaparoido natrio druska ar lepirudinu) galimybę.

Trombocitų skaičiaus stebėjimas

Vėžiu sergančių pacientų, kurių trombocitų kiekis yra mažesnis nei 80 G/l, gydymo antikoaguliantais paskyrimą būtina apsvarstyti kiekvienu konkrečiu atveju ir rekomenduojama atidžiai stebėti tokius pacientus.

Vartojant MMMH, yra su antikūnais susijusios HST pasireiškimo rizika. Trombocitopenija paprastai pasireiškia laikotarpiu nuo 5 iki 21 enoksaparino natrio druskos vartojimo dienos.
HST rizika yra didesnė pooperaciniams pacientams, dažniausiai ji pasireiškia po širdies operacijų ir vėžiu sergantiems pacientams.
Dėl to trombocitų skaičių rekomenduojama tirti prieš pradedant gydymą enoksaparino natrio druska ir vėliau reguliariai jo metu.
Jeigu yra HST rodančių klinikinių simptomų (bet koks naujas arterijų ir (arba) venų tromboembolijos epizodas, bet koks skausmingas odos pažeidimas injekcijos vietoje, bet kokia alerginė ar anafilaktoidinė reakcija gydymo metu), būtina ištirti trombocitų skaičių. Pacientai turi žinoti, kad gali atsirasti tokių simptomų, ir tokiu atveju informuoti savo šeimos gydytoją.
Patvirtinus reikšmingą trombocitų skaičiaus sumažėjimą (30–50 %, palyginti su pradiniu rodmeniu), reikia nedelsiant nutraukti gydymą enoksaparino natrio druska ir pradėti taikyti kitą gydymą ne heparinų tipo antikoaguliantais.

Kraujavimas

Kaip ir vartojant kitų antikoaguliantų, kraujavimas gali prasidėti bet kurioje kūno vietoje. Prasidėjus kraujavimui, reikia išsiaiškinti jo vietą ir pradėti atitinkamai gydyti.
Enoksaparino natrio druskos, kaip ir bet kokio kito antikoagulianto, reikia vartoti atsargiai, kai yra būklė, kurios metu padidėja kraujavimo pavojus, pvz.:

- sutrikusi hemostazė;
- buvusi pepsinė opa;
- neseniai ištikęs išeminis insultas;
- sunki arterinė hipertenzija;

- neseniai pasireiškusi diabetinė retinopatija;
- neurochirurginė ar oftalmologinė operacija;
- kartu vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Laboratoriniai tyrimai

Vartojant dozes, skirtas venų tromboembolijos profilaktikai, enoksaparino natrio druska nedaro reikšmingos įtakos kraujavimo laikui ir bendrų kraujo krešėjimo tyrimų rodmenims bei neveikia trombocitų agregacijos ar fibrinogeno jungimosi prie trombocitų.
Vartojant didesnes dozes, gali pailgėti dalinis aktyvintasis tromboplastino laikas (DATL) ir aktyvintasis krešėjimo laikas (AKL). DATL ir AKL pailgėjimo ryšys su enoksaparino natrio druskos antitrombozinių poveikiu nėra tiesinis, todėl minėti tyrimai nėra tinkami ir patikimi enoksaparino natrio druskos poveikiui stebėti.

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija negali būti atliekamos 24 valandų laikotarpiu po terapinės enoksaparino natrio druskos dozės pavartojimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).
Aprašyta atvejų, kai pacientams, kuriems kartu buvo skiriama enoksaparino natrio druskos ir atliekama spinalinė ar epidurinė anestezija, atsirado hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, sukėlusi ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių. Tokie reiškiniai yra reti, kai kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) arba mažesnė enoksaparino natrio druskos dozė. Tokio poveikio rizika yra didesnė, jeigu naudojami pooperaciniai ilgalaikiai epiduriniai kateteriai, kartu vartojama kitų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų, pvz., nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU), atliekama traumuojanti ar kartotina epidurinė ar spinalinė punkcija arba pacientui jau buvo operuotas stuburas, arba jis yra deformuotas.

Jeigu sukeliama epidurinė ar spinalinė anestezija (analgezija) arba atliekama juosmeninė punkcija, norint sumažinti su enoksaparino natrio druskos vartojimu susijusio kraujavimo riziką, reikia atsižvelgti į enoksaparino natrio druskos farmakokinetiką (žr. 5.2 skyrių). Įkišti ir ištraukti epidurinį kateterį ar atlikti juosmeninę punkciją geriausiai tada, kai enoksaparino natrio druskos antikoaguliacinis poveikis yra silpnas; vis dėlto tikslus laikotarpis, per kurį antikoaguliacinis poveikis kiekvienam pacientui tampa pakankamai silpnas, nėra žinomas. Jeigu paciento kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., į tai būtina atsižvelgti, kadangi enoksaparino natrio druskos eliminacija gali pailgėti (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu gydytojas nusprendžia pacientui, kuriam sukeliama epidurinė arba spinalinė anestezija (analgezija) ar atliekama juosmeninė punkcija, skirti antikoaguliantų, būtina dažnai tirti, ar neatsiranda bet kokių neurologinių sutrikimų požymių ar simptomų, pvz., skausmo nugaros vidurinėje linijoje, sensorinio ir motorinio deficito (kojų tirpimo ar silpnumo), žarnyno ir (arba) šlapimo pūslės disfunkcijos. Pacientą reikia perspėti, kad, pastebėjęs bet kurį iš paminėtų požymių ar simptomų, jis nedelsdamas apie tai informuotų gydytoją. Įtarus, kad atsirado spinalinės hematomos požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nustatyti diagnozę ir pradėti gydymą; būtina apsvarstyti nugaros smegenų dekompresijos reikalingumą, nors toks gydymas gali ir nepadėti išvengti neurologinio pažeidimo ar jį pašalinti.

Odos nekrozė / odos vaskulitas

Gauta pranešimų apie odos nekrozę ir odos vaskulitą vartojant MMMH, tokiu atveju būtina nedelsiant nutraukti gydymą.

Perkutaninės vainikinių arterijų revaskuliarizacijos procedūros

Siekiant sumažinti kraujavimo riziką po kraujagyslių instrumentinių procedūrų gydant nestabiliąją krūtinės anginą, NSTEMI ir ūminį STEMI, reikia tiksliai laikytis rekomenduojamų pertraukų tarp enoksaparino natrio druskos dozių leidimo. Svarbu pasiekti, kad po PVAI nekraujuotų iš punkcijos vietos. Jeigu naudojama punkcijos vietą užsandarinanti priemonė, įmovą galima ištraukti iš karto.

Jeigu punkcijos vieta užspaudžiama rankiniu būdu, įmovą galima pašalinti praėjus 6 valandoms nuo paskutinės enoksaparino natrio druskos injekcijos į veną ar po oda. Jeigu gydymas enoksaparino natrio druska tęsiamas įmovą ištraukus, kita enoksaparino natrio druskos dozė leidžiama ne anksčiau kaip po 6–8 valandų. Reikia stebėti, ar nėra kraujavimo arba hematomos susidarymo požymių procedūros vietoje.

Ūminis infekcinis endokarditas

Heparino paprastai nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie serga ūminiu infekciniu endokarditu, kadangi kyla kraujavimo į smegenis rizika. Jeigu manoma, kad toks gydymas neabejotinai būtinas, sprendimą būtina priimti tik atidžiai įvertinus individualią naudą ir riziką.

Protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo trombozės profilaktikai tyrimų su pacientais, kuriems protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai, neatlikta. Buvo pavienių protezuotų širdies vožtuvų trombozės atvejų pacientams, kurie turėjo protezuotų mechaninių širdies vožtuvų ir trombozės profilaktikai vartojo enoksaparino natrio druskos. Tokių atvejų vertinimą apsunkina kiti buvę rizikos veiksniai, įskaitant kitas ligas, ir nepakankami klinikiniai duomenys. Kai kuriais iš šių atvejų pacientės buvo nėščios moterys ir trombozė sukėlė moters bei vaisiaus mirtį.

Nėščios moterys, turinčios protezuotų mechaninių širdies vožtuvų
Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo tromboembolijos profilaktikai tyrimų su nėščiomis moterimis, turinčiomis mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, neatlikta. Klinikinio tyrimo metu nėščios moterys, turinčios mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, vartojo enoksaparino natrio druskos (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) tromboembolijos profilaktikai. 2 iš 8 moterų susidarė kraujo krešulių, užkimšusių vožtuvus bei sukėlusių moters ir vaisiaus mirtį. Po enoksaparino natrio druskos pateikimo į rinką gauta pavienių pranešimų apie protezuotų mechaninių širdies vožtuvų trombozę nėščioms moterims, enoksaparino natrio druskos vartojusioms tromboembolijos profilaktikai. Tromboembolijos rizika gali būti didesnė nėščioms moterims, turinčioms protezuotų mechaninių širdies vožtuvų.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams, vartojantiems enoksaparino natrio druskos profilaktinėmis dozėmis, kraujavimo rizikos padidėjimo nepastebėta. Vis dėlto senyviems pacientams (ypač 80 metų ir vyresniems) didesnė kraujavimo komplikacijų pasireiškimo rizika gali būti vartojant terapines dozes. Rekomenduojamas atidus klinikinis stebėjimas, be to, reikia apsvarstyti dozės mažinimo galimybę vyresniems kaip 75 metų pacientams, gydomiems nuo STEMI (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, padidėja enoksaparino natrio druskos ekspozicija, todėl didėja kraujavimo rizika. Rekomenduojama atidžiai stebėti tokių pacientų klinikinę būklę, be to, galima apsvarstyti biologinio anti-Xa aktyvumo parametrų stebėjimo reikalingumą (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.
Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–30 ml/min.), enoksaparino natrio druskos ekspozicija reikšmingai padidėja, todėl rekomenduojama koreguoti profilaktikai ar gydymui vartojamas dozes (žr. 4.2 skyrių).
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) arba lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama.

Sutrikusi kepenų funkcija

Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi didėja kraujavimo rizika. Dozės koregavimas remiantis anti-Xa aktyvumo stebėjimu pacientams, kurie serga kepenų ciroze, nėra patikimas ir todėl nerekomenduojamas (žr. 5.2 skyrių).

Mažas kūno svoris

Nustatyta, kad profilaktinėmis pagal kūno svorį nekoreguotomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos ekspozicija mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg) būna didesnė, todėl gali padidėti kraujavimo rizika. Rekomenduojamas atidus klinikinis tokių pacientų stebėjimas (žr. 5.2 skyrių).

Nutukę pacientai

Nutukusiems pacientams yra didesnė tromboembolijos rizika. Profilaktinių dozių saugumas ir veiksmingumas nutukusiems pacientams (kūno masės indeksas > 30 kg/m²) nebuvo iki galo nustatyti ir bendros nuomonės dėl dozės koregavimo nėra. Tokie pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar neatsiranda tromboembolijos požymių ir simptomų.

Hiperkalemija

Heparinas gali slopinti aldosterono išsiskyrimą iš antinksčių ir dėl to sukelti hiperkalemiją (žr. 4.8 skyrių), ypač pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, lėtiniu inkstų nepakankamumu, kuriems prieš pradedant gydymą jau yra metabolinė acidozė arba kurie jau vartoja kalio kiekį didinančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių). Reikia reguliariai matuoti kalio kiekį plazmoje, ypač didesnės rizikos grupės pacientams.

Benzilo alkoholis

Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.
Benzilo alkoholio vartojimas į veną buvo susijęs su sunkiu nepageidaujamu poveikiu ir naujagimių mirtimi (žiobčiojimo sindromu, angl. *gasping syndrome*) (žr. 4.3 skyrių). Nėra žinomas minimalus benzilo alkoholio kiekis, nuo kurio gali pasireikšti toksiškumas. Benzilo alkoholis dėl padidėjusios kaupimosi rizikos taip pat gali sukelti toksines reakcijas kūdikiams ir vaikams iki 3 metų.
Didelį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra benzilo alkoholio, kiekį dėl benzilo alkoholio kaupimosi rizikos ir jo toksiškumo (metabolinės acidozės) vartoti reikia atsargiai ir tik jei reikalinga kepenų ar inkstų sutrikimų turintiems pacientams ar nėščioms moterims.

Natris

Šio vaistinio preparato rekomenduojamos dozės intervale yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė

Buvo pranešta apie su gydymu enoksaparinu susijusią ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP), kurios dažnis nežinomas. Išrašant receptą pacientus reikia informuoti apie požymius bei simptomus ir atidžiai stebėti, ar nepasireiškė odos reakcijų. Jei pasireiškia tas reakcijas leidžiančių įtarti požymių ir simptomų, enoksaparino vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti alternatyvų gydymą (pagal aplinkybes).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu nerekomenduojama

Hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai (žr. 4.4 skyrių)

Tam tikrų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų vartojimą rekomenduojama nutraukti prieš gydymo enoksaparino natrio druska pradžią, nebent jeigu yra neabejotinų jų vartojimo tęsimo indikacijų. Jeigu toks kombinuotasis gydymas būtinas, enoksaparino natrio druską reikia vartoti atidžiai stebint paciento klinikinę būklę bei atitinkamus laboratorinius rodmenis. Tokie vaistiniai preparatai yra:

- sisteminio poveikio salicilatai, acetilsalicilo rūgštis uždegimą malšinančiomis dozėmis ir NVNU, įskaitant ketoroloaką;
- kiti trombolitikai (pvz., alteplazė, reteplazė, streptokinazė, tenekteplazė, urokinazė) ir antikoaguliantai (žr. 4.2 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu reikia atsargiai

Toliau išvardytų vaistinių preparatų kartu su enoksaparino natrio druska galima vartoti atsargiai.

- *Kiti hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai, pvz.:*
  - trombocitų agregacijos inhibitoriai, įskaitant antiagregacinėmis (kardioprotekcinėmis) dozėmis vartojamą acetilsalicilo rūgštį, klopidogrelį, tiklopidiną ir glikoproteino IIb/IIIa antagonistus, skirtus vartoti nuo ūminio koronarinio sindromo, nes yra kraujavimo rizika;
  - dekstranas 40;
  - sisteminio poveikio gliukokortikoidai.

- *Kalio kiekį didinantys vaistiniai preparatai*

Kalio kiekį serume didinančių vaistinių preparatų vartoti kartu su enoksaparino natrio druska galima, tačiau būtina atidžiai stebėti klinikinę būklę ir laboratorinius rodmenis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra duomenų apie tai, kad antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą vartojamas enoksaparinas prasiskverbtų per moters placentą. Tokios informacijos apie pirmąjį nėštumo trimestrą nėra.
Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio toksinio poveikio vaisiui ar teratogeninio poveikio (žr. 5.3 skyrių). Tyrimai su gyvūnais parodė, kad per placentą prasiskverbia minimalus enoksaparino kiekis.
Nėštumo laikotarpiu enoksaparino natrio druskos galima vartoti tik tada, kai gydytojas nusprendžia, kad tai neabejotinai būtina.

Nėščias enoksaparino natrio druska gydomas moteris reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda kraujavimo arba per stipraus antikoaguliacinio poveikio požymių, ir įspėti apie kraujavimo riziką. Turimi duomenys rodo, kad nėra įrodymų, jog padidėja kraujavimo, trombocitopenijos ar osteoporozės rizika, palyginti su būnančia moterims, kurios nėra nėščios, išskyrus nėščias moteris, kurioms yra protezuotų širdies vožtuvų (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu planuojama epidurinė anestezija, prieš tai rekomenduojama nutraukti enoksaparino natrio druskos vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

Kadangi benzilo alkoholis gali prasiskverbti pro placentą, rekomenduojama vartoti vaistinį preparatą be benzilo alkoholio.

Žindymas

Nežinoma, ar nepakitusio enoksaparino išsiskiria į motinos pieną. Į žindančių žiurkių pieną pateko labai nedaug enoksaparino ar jo metabolitų.
Per burną pavartotos enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina. *Inhixa* gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie enoksaparino natrio druskos poveikį vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enoksaparino natrio druska gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Enoksaparino natrio druskos poveikis vertintas atlikus klinikinius tyrimus, kurių metu enoksaparino natrio druskos vartojo daugiau kaip 15 000 pacientų. Iš jų 1 776 pacientai, kuriems buvo tromboembolinių komplikacijų rizika, vaistinio preparato vartojo GVT profilaktikai po ortopedinių ar pilvo operacijų, 1 169 terapiniai pacientai, kurie sirgo ūmine terapine liga ir kurių galėjimas judėti buvo labai apribotas, vaistinio preparato vartojo GVT profilaktikai, 559 pacientai vaistinio preparato vartojo GVT gydyti (plaučių embolijos (PE) buvo arba nebuvo), 1 578 pacientai vaistinio preparato vartojo nestabiliajai krūtinės anginai ir ne Q bangos miokardo infarktui gydyti, 10 176 pacientai vaistinio preparato vartojo ūminiam STEMI gydyti.

Enoksaparino natrio druskos dozavimo schema šių klinikinių tyrimų metu skyrėsi ir priklausė nuo indikacijos. Pacientams po operacijos bei terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, kurių gebėjimas judėti buvo labai apribotas, GVT profilaktikai kartą per parą po oda buvo leidžiama 4 000 TV (40 mg) dozė. Nuo GVT (kartu su PE arba be jos) gydytiems pacientams kas 12 valandų po oda buvo leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) arba kartą per parą po oda buvo leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė. Klinikinių nestabiliosios krūtinės anginos ir ne Q bangos miokardo infarkto gydymo tyrimų metu kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė, o klinikinių ūminio STEMI gydymo tyrimų metu iš pradžių į veną leista smūginė 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, po to kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė.

Klinikinių tyrimų metu nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo kraujavimas, trombocitopenija ir trombocitozė (žr. 4.4 skyrių ir toliau esantį poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“).

Pacientų, sergančių aktyviu vėžiu, GVT ir PE gydymo enoksaparinu saugumo duomenys yra panašūs į GVT ir PE gydymo saugumo profilį.

Buvo pranešta apie su gydymu enoksaparinu susijusią ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP) (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateikiami duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas klinikinių tyrimų metu bei pranešta poregistracinio stebėjimo metu („*“ rodo reakcijas, apie kurias duomenų gauta poregistracinio stebėjimo metu).
Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinimas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai
Dažni: kraujavimas, hemoraginė anemija*, trombocitopenija, trombocitozė.
Reti: eozinofilija*.

Reti: imuninės alerginės trombocitopenijos su tromboze atvejai; kai kuriems pacientams trombozė komplikavosi organų infarktu ar galūnių išemija (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės sistemos sutrikimai
Dažni: alerginė reakcija.
Reti: anafilaksinė ar anafilaktoidinė reakcija, įskaitant šoką*.

Nervų sistemos sutrikimai
Dažni: galvos skausmas*.

Kraujagyslių sutrikimai
Reti: spinalinė hematoma* (arba hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną). Tokios reakcijos sukėlė įvairaus sunkumo neurologinius pažeidimus, įskaitant ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai
Labai dažni: kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas (daugiausia transaminazių, viršutinė normos riba viršijama > 3 kartus).
Nedažni: hepatoceliulinis kepenų pažeidimas*.
Reti: cholestazinis kepenų pažeidimas*.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai
Dažni: dilgėlinė, niežėjimas, eritema.
Nedažni: pūslinis dermatitas.
Reti: alopecija*.
Reti: odos vaskulitas*, odos nekrozė*, paprastai pasireiškianti injekcijos vietoje (prieš tai paprastai atsiranda purpura ar infiltruotų ir skausmingų eriteminių dėmių).
Mazgeliai injekcijos vietoje* (uždegimo apimti mazgeliai, o ne enoksaparinu užpildyti cistiniai dariniai). Toks poveikis išnyksta po kelių dienų, gydymo nutraukti nereikia.
Dažnis nežinomas: Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ŪGEP)

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai
Reti: osteoporozė* po ilgalaikio gydymo (ilgesnio kaip 3 mėnesiai).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai
Dažni: hematoma injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, kitokia injekcijos vietos reakcija (pvz., edema, kraujavimas, padidėjęs jautrumas, uždegimas, sukietėjimas, skausmas ar reakcija).
Nedažni: lokalus dirginimas, odos nekrozė injekcijos vietoje.

Tyrimai
Reti: hiperkalemija* (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimas
Tokios reakcijos apėmė ir sunkų kraujavimą, atsiradusį ne daugiau kaip 4,2 % pacientų (chirurginių pacientų). Kai kuriais atvejais pacientai mirė. Toliau išvardytos hemoraginės komplikacijos chirurginiams pacientams buvo laikomos sunkiomis: (1) kraujavimas, sukėlęs kliniškai reikšmingą sutrikimą, (2) kraujavimas, kai hemoglobino koncentracija sumažėjo ≥ 2 g/dl arba reikėjo perpilti 2 ar daugiau vienetų kraujo produktų. Retroperitoninis ir intrakranijinis kraujavimas visada buvo laikomas sunkiu.
Kaip ir vartojant kitokių antikoaguliantų, kraujavimas gali pasireikšti tais atvejais, kai yra susijusių rizikos veiksnių, pvz., yra kraujavimą sukelti galintis organų pažeidimas, atliekama invazinė procedūra arba vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	*Labai dažni* **Kraujavimas[α]** *Reti:* **Retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni* **Kraujavimas[α]**	*Labai dažni* **Kraujavimas[α]** *Nedažni:* **Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni [b]:* ***Hemoragija***	*Dažni* **Kraujavimas[α]** *Reti:* **Retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni:* **Kraujavimas[α]** *Nedažni:* **Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas**

[α]: pvz., hematoma, ekchimozė ne injekcijos vietoje, žaizdos hematoma, hematurija, epistaksė ir kraujavimas iš virškinimo trakto.
[b]: dažnis, pagrįstas retrospektyviniu registro tyrimu, kuriame dalyvavo 3526 pacientai (žr. 5.1 skyrių)

Trombocitopenija ir trombocitozė (žr. 4.4 skyrių Trombocitų skaičiaus stebėjimas)

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	*Labai dažni:* **Trombocitozė[β]** *Dažni:* **Trombocitopenija**	*Nedažni:* **Trombocitopenija**	*Labai dažni:* **Trombocitozė[β]** *Dažni:* **Trombocitopenija**	*Nežinoma:* ***Trombocitopenija***	*Nedažni:* **Trombocitopenija**	*Dažni:* **Trombocitozė[β], trombocitopenija** *Labai reti:* **Imuninė alerginė trombocitopenija**

[β]: Trombocitų kiekio padidėjimas >400 g/l

Vaikų populiacija

Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti (žr. 4.2 skyrių).

Benzilo alkoholio vartojimas į veną buvo susijęs su sunkiu nepageidaujamu poveikiu ir naujagimių mirtimi (žiobčiojimo sindromu, angl. *gasping syndrome*) (žr. 4.3 skyrių).
Benzilo alkoholis dėl padidėjusios kaupimosi rizikos taip pat gali sukelti toksines reakcijas kūdikiams ir vaikams iki 3 metų (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Požymiai ir simptomai

Atsitiktinis enoksaparino natrio druskos perdozavimas į veną, ekstrakorporaliai ar po oda gali sukelti hemoraginių komplikacijų. Išgerto (net labai didelėmis dozėmis) enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina.

Gydymas

Antikoaguliacinį poveikį didele dalimi galima neutralizuoti lėtai į veną leidžiant protamino. Protamino dozė priklauso nuo suleistos enoksaparino natrio druskos dozės. 1 mg protamino neutralizuoja 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos, suleistos per paskutines 8 valandas, antikoaguliacinį poveikį. Jeigu po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjo daugiau kaip 8 valandos arba nuspręsta, kad reikia antros protamino dozės, galima suleisti 0,5 mg protamino kiekvienam 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos. Po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjus 12 valandų, protamino vartoti gali nereikėti. Vis dėlto net didelės protamino dozės neutralizuoja ne visą enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumą (daugiausiai – apie 60 %) (žr. protamino druskų vartojimo informaciją).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai vaistai, heparino preparatai, ATC kodas – B01A B05

Inhixa yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

Farmakodinaminis poveikis

Enoksaparinas yra MMMH, kurio vidutinė molekulinė masė yra apie 4 500 daltonų ir kuriam būdingas atskiras įprastinio heparino antitrombozinis ir antikoaguliacinis poveikis. Veiklioji medžiaga yra natrio druska.

In vitro išgrynintoje sistemoje enoksaparino natrio druska sukelia stiprų anti-Xa krešėjimo faktoriaus poveikį (maždaug 100 TV/mg) ir silpną anti-IIa faktoriaus ar antitrombininį poveikį (maždaug 28 TV/mg), poveikio santykis yra 3,6. Tokį antikoaguliacinį poveikį lemia antitrombinas III (ATIII), žmogaus organizme sukeliantis antitrombozinį poveikį.

Tyrimų su sveikais savanoriais, pacientais ir ikiklinikiniais modeliais metu greta anti-Xa ir anti-IIa aktyvumo nustatytos ir kitos antitrombozinės ir uždegimą slopinančios enoksaparino savybės.

Tokios savybės yra nuo ATIII priklausomas kitų koaguliacijos veiksnių, pvz., VIIa faktoriaus, slopinimas, endogeninio audinių faktoriaus grandinės inhibitoriaus (angl. *tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) išsiskyrimo skatinimas bei von Willebrando faktoriaus (vWF) išsiskyrimo iš kraujagyslių endotelio į kraujotaką slopinimas.
Žinoma, kad šie faktoriai lemia bendrą antitrombozinį enoksaparino poveikį.
Vartojama profilaktikai enoksaparino natrio druska nesukelia reikšmingo poveikio DATL. Jeigu enoksaparino natrio druskos vartojama gydymui, stipriausio poveikio metu DATL gali pailgėti 1,5–2,2 karto, palyginti su kontroliniu rodmeniu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Su operacija susijusios venų tromboembolijos profilaktika

Pailginta VTE profilaktika po ortopedinės operacijos
Dvigubai koduoto pacientų, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija, pailgintos profilaktikos tyrimo metu 179 pacientai, kuriems nebuvo venų tromboembolijos ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n = 90), arba placebo (n = 89). GVT dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebu, PE atvejų nebuvo. Sunkaus kraujavimo reiškinių nebuvo. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)	**Placebas kartą per parą po oda n (%)**
Visi pacientai, kuriems taikyta pailginta profilaktika	90 (100)	89 (100)
Visi VTE atvejai (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Visi GVT atvejai (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*p rodmuo, palyginti su placebu = 0,008
#p rodmuo, palyginti su placebu = 0,537

Antrojo dvigubai koduoto tyrimo metu 262 pacientai, kuriems nebuvo VTE, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n = 131), arba placebo (n = 131). Panašiai kaip ir pirmojo tyrimo metu, sutrikimų dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebu, vertinant ir visus VTE atvejus (21 [16 %] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 45 [34,4 %] placebo grupėje; p = 0,001), ir proksimalinės GVT atvejus (8 [6,1 %] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 28 [21,4 %] placebo grupėje; p = < 0,001). Sunkaus kraujavimo reiškinių skirtumų enoksaparino natrio druskos ir placebo grupėse nebuvo.

Pailginta GVT profilaktika po onkologinės operacijos
Dvigubai koduoto, daugiacentrio tyrimo metu buvo lyginami keturių savaičių ir vienos savaitės profilaktikos enoksaparino natrio druska saugumas ir veiksmingumas vertinant 332 pacientus, kuriems buvo atlikta planinė onkologinė pilvo ar dubens srities operacija. Pacientai 6–10 dienų laikotarpiu kasdien vartojo enoksaparino natrio druskos (4 000 TV (40 mg) po oda), ir po to buvo atsitiktinai priskirti kitą 21 dieną vartoti enoksaparino natrio druskos arba placebo. Laikotarpiu tarp 25 ir 31 dienos arba greičiau, jeigu atsirado venų tromboembolijos simptomų, buvo atlikta abipusė venografija. Pacientai buvo stebimi tris mėnesius. Keturių savaičių profilaktika enoksaparino natrio druska, palyginti su vienos savaitės profilaktika enoksaparino natrio druska, po onkologinės pilvo ar dubens srities operacijos reikšmingai sumažino venografija nustatytos trombozės dažnį. Venų tromboembolijos dažnis dvigubai koduotos fazės pabaigoje buvo 12,0 % (n = 20) placebo grupėje ir 4,8 % (n = 8) enoksaparino natrio druskos grupėje; p = 0,02. Skirtumas išliko ir po trijų mėnesių [13,8 %, palyginti su 5,5 % (n = 23, palyginti su 9), p = 0,01]. Kraujavimo ar kitų komplikacijų dažnio skirtumų dvigubai koduotu ar stebėjimo laikotarpiu nebuvo.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, jeigu tikėtinas gebėjimo judėti apribojimas

Dvigubai koduoto, daugiacentrio, paralelinių grupių tyrimo metu buvo lyginamas kartą per parą po oda leidžiamos 2 000 TV (20 mg) arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozės ir placebo poveikis GVT profilaktikai terapiniams pacientams, kurie sirgo ūmine liga ir kurių gebėjimas judėti buvo reikšmingai apribotas (apibūdinama kaip < 10 metrų nueinama distancija per ≤ 3 dienas). Į šį tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie sirgo širdies nepakankamumu (III arba IV NYHA klasės), ūminiu kvėpavimo nepakankamumu ar komplikuotu lėtiniu kvėpavimo nepakankamumu ir ūmine infekcine ar reumatine liga ir kuriems buvo bent vienas VTE rizikos veiksnys (amžius ≥ 75 metų, vėžys, buvusi VTE, nutukimas, venų varikozės, gydymas hormonais ir lėtinis širdies ar kvėpavimo nepakankamumas).
Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 1 102 pacientai, iš jų gydyti 1 073. Gydymas buvo tęsiamas 6–14 dienų (trukmės mediana 7 dienos). Kartą per parą po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, palyginti su placebu, reikšmingai sumažino VTE dažnį. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 2 000 TV (20 mg) kartą per parą po oda n (%)	**Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)**	**Placebas n (%)**
Visi terapiniai pacientai, gydyti ūminės ligos laikotarpiu	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Visi VTE atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Visi GVT atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venų tromboembolijos reiškiniai, įskaitant GVT, PE ir mirtį, jeigu laikyta, kad jos priežastis buvo tromboembolija
* p rodmuo, palyginti su placebu = 0,0002

Maždaug 3-ąjį mėnesį po įtraukimo VTE dažnis išliko reikšmingai mažesnis gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze grupėje, palyginti su placebo grupe.
Bendrasis ir sunkių kraujavimo reiškinių dažnis buvo atitinkamai 8,6 % ir 1,1 % placebo grupėje, 11,7 % ir 0,3 % gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje bei 12,6 % ir 1,7 % gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje.

GVT su PE ar be jos gydymas
Daugiacentrio paralelinių grupių tyrimo metu 900 pacientų, kuriems buvo ūminė kojų GVT su PE arba be jos, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir buvo pradėtas gydymas ligoninėje (i) kartą per parą po oda leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze, (ii) kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze arba (iii) smūgine į veną suleista 5 000 TV heparino doze, po to taikant nuolatinę heparino infuziją (siekiant, kad DATL būtų 55–85 sekundės). Iš viso tyrimo metu į atsitiktines imtis buvo suskirstyti 900 pacientų ir visi jie buvo gydyti. Be to, visi pacientai vartojo varfarino natrio druskos (dozė koreguota pagal protrombino laiką, siekiant, kad TNS būtų 2,0–3,0), toks gydymas buvo pradėtas 72 valandų laikotarpiu iki gydymo enoksaparino natrio druska arba įprastinio gydymo heparinu pradžios ir tęstas 90 dienų. Gydymas enoksaparino natrio druska arba įprastinis gydymas heparinu tęstas ne trumpiau kaip 5 dienas bei tol, kol buvo pasiektas tikslinis varfarino natrio druskos poveikis, vertinant TNS. Abi gydymo enoksaparino natrio druska schemos buvo ekvivalentiškos įprastiniam gydymui heparinu, vertinant pasikartojančios venų tromboembolijos (GVT ir (arba) PE) riziką. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 150 TV/kg (1,5 mg/kg) kartą per parą po oda n (%)	**Enoksaparino natrio druska 100 TV/kg (1 mg/kg) du kartus per parą po oda n (%)**	**Heparinas pagal DATL koreguojamas intraveninis gydymas n (%)**
Visi gydyti pacientai, kuriems buvo GVT (su PE arba be jos)	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Visi VTE atvejai (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Tik GVT atvejai (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venų tromboembolijos reiškiniai (GVT ir (arba) PE)

* Skirtumo tarp gydymo grupių 95 % pasikliautinieji intervalai, vertinant visus VTE atvejus, buvo:
  - enoksaparino natrio druska kartą per parą, palyginti su heparinu (nuo -3,0 iki 3,5),
  - enoksaparino natrio druska kas 12 valandų, palyginti su heparinu (nuo -4,2 iki 1,7).

Sunkaus kraujavimo reiškinių atsirado 1,7 % pacientų kartą per parą vartojamos 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje, 1,3 % − du kartus per parą vartojamos 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje ir 2,1 % − heparino grupėje.

Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinis gydymas ir jų pasikartojimo prevencija aktyviu vėžiu sergantiems pacientams

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo nedidelis pacientų skaičius, pastebėtas pasikartojančios VTE dažnis pacientams, kurie buvo gydomi enoksaparinu, vartojamu vieną ar du kartus per parą nuo 3 iki 6 mėnesių, yra panašus kaip ir vartojant varfariną.

Veiksmingumas realiomis sąlygomis buvo vertinamas 4451 pacientui, sergančiam simptomine VTE ir aktyviu vėžiu, grupėje iš tarptautinio pacientų, sergančių VTE ir kitomis trombozinėmis ligomis, registro RIETE. 3526 pacientams iki 6 mėnesių buvo leidžiama po oda enoksaparino, o 925 pacientams – tinzaparino arba dalteparino. Iš 3526 pacientų, gydomų enoksaparinu, 891 pacientui pradiniam gydymui skirta 1,5 mg/kg vieną kartą per parą ir gydymas pratęstas iki 6 mėnesių (vien tik vieną kartą per parą), 1854 pacientai buvo gydomi pradine 1,0 mg/kg doze du kartus per parą režimu ir pratęstu gydymu iki 6 mėnesių (vien tik du kartus per parą), o 687 pacientai buvo gydomi pradine 1,0 mg/kg doze du kartus per parą, po to 1,5 mg/kg vieną kartą per parą (du kartus per parą – vieną kartą per parą) pratęsus gydymą iki 6 mėnesių. Vidutinė gydymo trukmė iki režimo pakeitimo ir jos mediana buvo atitinkamai 17 dienų ir 8 dienos. Reikšmingo VTE pasikartojimo dažnio skirtumo tarp abiejų gydymo grupių nebuvo (žr. lentelę), o enoksaparinas atitiko iš anksto nustatytą ne prastesnės gydymo kokybės kriterijų 1,5 (HR, pakoreguotas pagal atitinkamas kovariacines charakteristikas, 0,817, 95 % PI: 0,499-1,336). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp abiejų gydymo grupių dėl santykinės didelio (mirtino ar nemirtino) kraujavimo ir mirties dėl visų priežasčių rizikos nenustatyta (žr. lentelę).

Lentelė. RIETECAT tyrimo veiksmingumo ir saugumo rezultatai

Rezultatas	**Enoksaparinas n =3526**	**Kitas MMMH n =925**	**Koreguotas rizikos santykis enoksaparinas / kitas MMMH [95 % pasikliautinasis intervalas]**

VTE pasikartojimas	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Didelis kraujavimas	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Nedidelis kraujavimas	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Visos mirtys	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

MMMH - mažos molekulinės masės heparinas

Toliau pateikiama kiekvieno RIETECAT tyrime naudoto gydymo režimo rezultatų apžvalga tarp 6 mėn. gydymą baigusių pacientų:

6 lentelė. Pacientų, baigusių 6 mėnesių gydymą, 6 mėnesių gydymo rezultatai pagal skirtingus gydymo režimus

Rezultatas N (%) (95 % PI)	**Enoksaparinas visi režimai**	**Enoksaparinas visi režimai**					**ES registruoti MMMH**
		Enoksaparinas kartą per parą	**Enoksaparinas dukart per parą**	**Enoksaparinas nuo dviejų iki vieno karto per parą**	**Enoksaparinas nuo vieno iki dviejų kartų per parą**	**Enoksaparinas Daugiau nei vienas keitimas**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE pasikartojimas	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 %)
Didelis kraujavimas (mirtinas ir nemirtinas)	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 %)
Kliniškai reikšmingi nedideli kraujavimai	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 %)
Mirtis dėl visų priežasčių	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 %)
Mirtina PE arba su kraujavimu susijusi mirtis	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 %)
*Visi duomenys su 95 % PI							

Nestabiliosios krūtinės anginos ir miokardo infarkto be ST pakilimo gydymas

Didelio daugiacentrio tyrimo metu 3 171 pacientas, į jį įtrauktas krūtinės anginos arba miokardo infarkto be Q bangos ūminės fazės metu, buvo priskirtas atsitiktinėms imtims ir kartu su acetilsalicilo rūgštimi (kartą per parą vartojama 100–325 mg doze) kas 12 valandų po oda vartojo 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio enoksaparino natrio druskos dozę arba į veną vartojo nefrakcionuotą hepariną (dozė koreguota pagal DATL). Pacientai turėjo būti gydomi ligoninėje ne trumpiau kaip 2 dienas ir ne ilgiau kaip 8 dienas (iki klinikinės stabilizacijos, revaskuliarizacijos procedūros arba išleidimo iš

ligoninės). Pacientai turėjo būti stebimi iki 30 dienų. Enoksaparino natrio druska, palyginti su heparinu, reikšmingai sumažino kombinuotąją krūtinės anginos, miokardo infarkto ir mirties riziką, kuri 14-ąją dieną sumažėjo nuo 19,8 % iki 16,6 % (santykinės rizikos sumažėjimas 16,2 %). Toks kombinuotojo dažnio sumažėjimas išliko po 30 dienų (nuo 23,3 iki 19,8 %, santykinės rizikos sumažėjimas 15 %).
Reikšmingų sunkaus kraujavimo skirtumų nebuvo, tačiau kraujavimas injekcijos po oda vietoje buvo dažnesnis.

Ūminio miokardo infarkto su ST segmento pakilimu gydymas

Didelio daugiacentrio klinikinio tyrimo metu 20 479 ūminio STEMI ištikti pacientai, kuriuos buvo galima gydyti fibrinolitikais, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes ir buvo gydomi arba į veną suleidžiant vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę, iš karto po to po oda suleidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir po to kas 12 valandų po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, arba 48 valandas į veną vartojant nefrakcionuoto heparino (dozė buvo koreguojama pagal DATL). Be to, visi pacientai ne trumpiau kaip 30 dienų buvo gydomi acetilsalicilo rūgštimi. Enoksaparino natrio druskos dozavimas keistas pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir senyviems (75 metų ir vyresniems) pacientams. Enoksaparino natrio druskos injekcijos po oda buvo tęsiamos ne ilgiau kaip aštuonias dienas arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvykdavo anksčiau).
4 716 pacientų buvo atlikta perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI) (kartu su koduotu tiriamuoju vaistiniu preparatu papildomai skiriant antitrombozinį vaistinį preparatą). Vadinasi, enoksaparino natrio druskos vartojusiems pacientams PVAI buvo atliekama vartojant enoksaparino natrio druskos (nekeičiant gydymo) schema, patvirtinta ankstesnių tyrimų metu t. y. jeigu paskutinė dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus mažiau kaip 8 valandoms, papildomos dozės neleista, o jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną leista smūginė 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė.
Vartojant enoksaparino natrio druską, palyginti su nefrakcionuotu heparinu, reikšmingai sumažėjo pagrindinės kombinuotosios vertinamosios baigties (mirties nuo bet kokios priežasties arba pakartotinio miokardo infarkto) dažnis per pirmąsias 30 dienų po atsitiktinių imčių sudarymo (9,9 % enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 12,0 % nefrakcionuoto heparino grupėje), santykinė rizika sumažėjo 17 % ($p < 0,001$).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis, vertinant pagal veiksmingumo baigčių dažnį, pasireiškė po 48 valandų, kai 35 % sumažėjo pakartotinio miokardo infarkto santykinė rizika, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu ($p < 0,001$).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai buvo stabilus visose pagrindiniuose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytus pagal amžių, lytį, miokardo infarkto lokalizaciją, esantį ar nesantį cukrinį diabetą, buvusį ar nebuvusį ankstesnį miokardo infarktą, vartoto fibrinolitiko tipą ir laiką iki gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu.
Enoksaparino natrio druskos poveikis, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu, buvo statistiškai reikšmingai geresnis pacientams, kuriems perkutaninė vainikinių arterijų intervencija buvo atlikta per 30 dienų nuo atsitiktinių imčių sudarymo (santykinė rizika sumažėjo 23 %), ir pacientams, kuriems buvo skirtas tik gydymas vaistiniais preparatais (santykinė rizika sumažėjo 15 %, $p = 0,27$, vertinant sąveiką).
30-ąją dieną kombinuotosios vertinamosios baigties, t. y. mirties, pakartotinio miokardo infarkto ar intrakranijinio kraujavimo (bendrojo palankaus klinikinio poveikio vertinimas) dažnis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis ($p < 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (10,1 %), palyginti su heparino grupe (12,2 %), santykinė rizika sumažėjo 17 % gydymo enoksaparino natrio druska naudai.
Sunkaus kraujavimo dažnis 30-ąją dieną buvo reikšmingai didesnis ($p < 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (2,1 %), palyginti su heparino grupe (1,4 %). Kraujavimas iš virškinimo trakto dažniau pasireiškė enoksaparino natrio druskos grupėje (0,5 %), palyginti su heparino grupe (0,1 %), o intrakranijinio kraujavimo dažnis abiejose grupėse buvo panašus (0,8 % enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 0,7 % heparino grupėje).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai pasireiškė per pirmąsias 30 dienų ir išliko 12 mėnesių stebėjimo laikotarpiu.

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, ciroze sergantiems pacientams (B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) enoksaparino natrio druskos 4 000 TV (40 mg) dozę vartoti vartų venos trombozės profilaktikai yra saugu ir veiksminga. Būtina pastebėti, kad mokslinėje literatūroje pateikiami tyrimai gali turėti trūkumų. Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi jiems didėja kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių), be to, formalių dozės nustatymo tyrimų su ciroze sergančiais pacientais (A, B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) neatlikta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendrosios savybės

Rekomenduojamomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai po vienkartinio ir kartotinio pavartojimo į poodį ir po vienkartinio pavartojimo į veną vertinti pagal anti-Xa (daugiausia) ir anti-IIa aktyvumo plazmoje kitimą. Enoksaparino natrio druskos anti-Xa ir anti-IIa farmakokinetinio poveikio rodmenys kiekybiškai vertinti patvirtintais amidolitiniais metodais.

Absorbcija

Absoliutus po oda suleistos enoksaparino natrio druskos biologinis prieinamumas, skaičiuojant pagal anti-Xa aktyvumą, yra artimas 100 %.

Gali būti vartojamos skirtingos dozės bei formos ir taikomos skirtingos dozavimo schemos. Maksimalus anti-Xa aktyvumas plazmoje atsiranda praėjus 3–5 valandoms po injekcijos po oda ir būna maždaug 0,2, 0,4, 1 ir 1,3 anti-Xa TV/ml, po oda suleidus atitinkamai vieną 2 000 TV, 4 000 TV, 100 TV/kg kūno svorio ir 150 TV/kg kūno svorio (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg kūno svorio ir 1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Į veną suleidus smūginę 3 000 TV (30 mg) dozę ir po to iš karto pradedant po oda kas 12 valandų leisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozes, pradinis maksimalus anti-Xa aktyvumas būna 1,16 TV/ml (n = 16) ir vidutinė ekspozicija atitinka 88 % pusiausvyrinio lygio. Pusiausvyrinė koncentracija pasiekiama antrąją gydymo dieną.

Sveikiems savanoriams kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) ir 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozes, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo 2-ąją dieną ir vidutinis ekspozicijos santykis buvo maždaug 15 % didesnis nei būna po vienos dozės pavartojimo. Kartotinai du kartus per parą po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo laikotarpiu nuo 3 iki 4 dienos, vidutinė ekspozicija buvo maždaug 65 % didesnė nei būna po vienos dozės pavartojimo, vidutinis didžiausias ir mažiausias anti-Xa aktyvumas buvo atitinkamai maždaug 1,2 ir 0,52 TV/ml.

Injekcijos tūris ir didesnė kaip 100–200 mg/ml vaistinio preparato koncentracija įtakos farmakokinetikos parametrams sveikų savanorių organizme nedarė.
Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetika vartojant rekomenduojamas dozes yra tiesinė.
Farmakokinetiniai parametrai to paties paciento organizme ir skirtingų pacientų organizmuose svyruoja nedaug. Po oda leidžiant kartonines dozes, kaupimosi nebūna.

Suleidus enoksaparino natrio druskos po oda, anti-IIa aktyvumas plazmoje būna maždaug dešimt kartų mažesnis nei anti-Xa aktyvumas. Vidutinis didžiausias anti-IIa aktyvumas pasiekiamas po injekcijos po oda praėjus maždaug 3–4 valandoms ir būna 0,13 TV/ml ir 0,19 TV/ml, atitinkamai kartotinai du kartus per parą vartojant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir kartą per parą vartojant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Pasiskirstymas

Enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumo tariamasis pasiskirstymo tūris yra panašus į kraujo tūrį (maždaug 4,3 litro).

Biotransformacija

Daugiausia enoksaparino natrio druskos metabolizuojama kepenyse vykstant desulfacijai ir (arba) depolimerizacijai ir susidarant mažesnės molekulinės masės junginiams, kurių biologinis aktyvumas yra gerokai mažesnis.

Eliminacija

Enoksaparino natrio druskos klirensas yra mažas: į veną per 6 valandas suleidus 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę, vidutinis anti-Xa plazmos klirensas būna 0,74 l/val. Eliminacija yra vienfazė, pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 5 valandos po oda suleidus vienkartinę dozę ir 7 valandos vartojant kartotines dozes.
Maždaug 10 % veiklių fragmentų pašalinama per inkstus. Iš viso veiklių ir neveiklių fragmentų forma per inkstus pašalinama 40 % pavartotos dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės
Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, enoksaparino natrio druskos kinetikos pobūdis senyvų pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali, organizme nesiskiria nuo pobūdžio jaunesnių pacientų organizme. Vis dėlto senstant inkstų funkcija silpnėja, todėl senyvų pacientų organizme enoksaparino natrio druskos eliminacija gali būti lėtesnė (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija
Tyrimo, kuriame dalyvavę progresavusia ciroze sergantys pacientai buvo gydomi kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, metu maksimalaus anti-Xa aktyvumo sumažėjimas buvo susijęs su kepenų funkcijos sutrikimo pasunkėjimu (vertinant pagal *Child-Pugh* skalę). Toks pablogėjimas daugiausia buvo susijęs su ATIII kiekio sumažėjimu, sukeltu ATIII sintezės sumažėjimu pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme.

Sutrikusi inkstų funkcija
Nustatyta tiesinė priklausomybė tarp anti-Xa plazmos klirenso ir kreatinino klirenso esant pusiausvyrinei koncentracijai, tai rodo enoksaparino natrio druskos klirenso mažėjimą silpnėjant inkstų funkcijai. Jeigu yra lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, anti-Xa ekspozicija, apskaičiuota pagal plotą po koncentracijos kreive (AUC), esant pusiauvyrinei koncentracijai, nežymiai padidėja. Jeigu yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, AUC (esant pusiauvyrinei koncentracijai) padidėja reikšmingai (vidutiniškai 65 %) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Hemodializė
Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai yra panašūs į nustatytus kontrolinėje populiacijoje, tačiau po vienkartinės 25 TV, 50 TV ar 100 TV/kg kūno svorio (0,25 mg, 0,50 mg ar 1 mg/kg kūno svorio) dozės suleidimo į veną AUC buvo du kartus didesnis, palyginti su kontroliniais rodmenimis.

Kūno svoris
Nutukusiems sveikiems savanoriams (KMI – 30–48 kg/m^2) kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę, nustatytas nežymiai didesnis vidutinis anti-Xa aktyvumo AUC (esant pusiausvyrinei koncentracijai), palyginti su nenutukusiais kontrolinės grupės asmenims, tačiau didžiausias anti-Xa aktyvumas plazmoje nepadidėjo. Vaistinį preparatą leidžiant po oda nutukusiems pacientams, pagal kūno svorį koreguotas klirensas būna mažesnis.

Po oda leidžiant pagal kūno svorį nekoreguotą enoksaparino natrio druskos dozę, po vienkartinės 4 000 TV (40 mg) dozės pavartojimo po oda anti-Xa ekspozicija buvo 52 % didesnė mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir 27 % didesnė mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg), palyginti su normalaus kūno svorio kontrolinių tiriamųjų rodmenimis (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetinė sąveika

Farmakokinetinės sąveikos tarp kartu vartojamų enoksaparino natrio druskos ir trombolitikų nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

13 savaičių trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei šunimis (po oda buvo leidžiama 15 mg/kg kūno svorio paros dozė) ir 26 savaites trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei beždžionėmis (po oda bei į veną buvo leidžiama 10 mg/kg kūno svorio paros dozė) metu enoksaparino natrio druskos nepageidaujamų reakcijų, išskyrus koaguliacijos slopinimą, nepasireiškė.

Enoksaparino natrio druska nesukėlė mutageninio poveikio tyrimų *in vitro* (įskaitant Ames tyrimą ir pelių limfominių ląstelių mutacijos perdavimo tyrimą) metu bei klastogeninio poveikio žmonių limfocitų chromosomų aberacijos tyrimo *in vitro* ir žiurkių kaulų čiulpų chromosomų aberacijos tyrimo *in vivo* metu.

Tyrimų su vaikingomis žiurkių ir triušių patelėmis metu po oda leidžiama iki 30 mg/kg kūno svorio enoksaparino natrio druskos paros dozė teratogeninio poveikio ar toksinio poveikio vaisiui nesukėlė. Po oda vartota enoksaparino natrio druska (paros dozės iki 20 mg/kg kūno svorio) poveikio žiurkių patinų bei patelių vaisingumui bei dauginimosi funkcijai nesukėlė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Benzilo alkoholis
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Injekcija po oda

Inhixa negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

Smūginė injekcija (boliusas) į veną (tik ūminio MISSTP atvejais)

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Po pirmo atidarymo

Preparatas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 28 dienas laikant 25 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu atidarius vaistinį preparatą galima laikyti ne ilgiau kaip 28 dienas žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Už kitas vartojimo trukmes ir sąlygas yra atsakingas naudotojas.

Praskiedus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu.

Preparatas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 8 valandas laikant 25 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu, jeigu skiedimo metodas neužkerta kelio mikrobiologinės taršos rizikai, vaistinį preparatą reikia nedelsiant suvartoti. Jeigu nedelsiant nesuvartojamas, už vartojimo trukmę ir sąlygas yra atsakingas naudotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.
Pirmą kartą atidaryto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.
.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

3 ml tirpalo skaidriame bespalviame I tipo stiklo flakone, uždarytame guminiu injekciniu kamščiu ir baltos spalvos aliuminio ir plastiko dangteliu kartono dėžutėje.

Pakuotėje yra 1 flakonas, kuriame yra 3 ml preparato.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Enoksaparino natrio druską galima saugiai vartoti su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu (žr. 4.2 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1132/071

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2016 m. rugsėjo 15 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2021 rugpjūčio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 50 000 TV (500 mg)/5 ml injekcinis tirpalas daugiadozėje talpyklėje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 50 000 anti-Xa TV (atitinkamai 500 mg) enoksaparino natrio druskos (*enoxaparinum natricum)* 5,0 ml injekcinio vandens.

Kiekviename ml yra 10 000 TV (100 mg) enoksaparino natrio druskos.

Enoksaparino natrio druska yra biologinė medžiaga, gaminama atliekant iš kiaulių žarnų gleivinės gauto heparino benzilo esterio šarminę depolimerizaciją.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Benzilo alkoholis (75 mg / 5,0 ml)

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.3 Terapinės indikacijos

Inhixa skirtas vartoti suaugusiesiems toliau nurodytais atvejais.

- Venų tromboembolijos profilaktikai vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams, ypač jeigu atliekamos ortopedinės arba bendrosios chirurgijos, įskaitant onkologinę, operacijos.
- Venų tromboembolijos profilaktikai terapiniams pacientams, kurie serga ūmine liga (pvz., ūminiu širdies nepakankamumu, ūminiu kvėpavimo nepakankamumu, sunkia infekcine arba reumatine liga), jeigu gebėjimas judėti yra apribotas ir yra padidėjusi venų tromboembolijos (VTE) rizika.
- Giliųjų venų trombozei (GVT) ir plaučių embolijai (PE) gydyti, išskyrus atvejus, kai tikėtina, kad PE gydyti prireiks trombolizinės terapijos arba chirurginio gydymo.
- Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinis gydymas ir jų pasikartojimo prevencija aktyviu vėžiu sergantiems pacientams.
- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu.
- Esant ūminiam koronariniam sindromui:
  - nestabiliajai krūtinės anginai ir miokardo infarktui be ST segmento pakilimo (*non ST-segment elevation myocardial infarction,* NSTEMI) gydyti, derinyje su per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi;
  - ūminiam miokardo infarktui su ST segmento pakilimu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) gydyti, įskaitant pacientus, kurie bus gydomi tik vaistiniais preparatais ar kuriems vėliau bus atliekama perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Venų tromboembolijos profilaktika vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams
Individualią tromboembolijos riziką galima nustatyti naudojant validuotą rizikos stratifikavimo modelį.

- Pacientams, kuriems yra vidutinė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 2 000 TV (20 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą. Įrodyta, kad gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze pradėjimas prieš operaciją (iki operacijos likus 2 valandoms) yra veiksmingas ir saugus, atliekant vidutinės rizikos operaciją.
  Vidutinės rizikos pacientams gydymą enoksaparino natrio druska reikia tęsti ne trumpiau kaip 7–10 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Profilaktiką reikia tęsti tol, kol paciento gebėjimas judėti nebebus reikšmingai sumažėjęs.
- Pacientams, kuriems yra didelė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą, gydymą rekomenduojama pradėti likus 12 valandų iki operacijos. Jeigu profilaktiką reikia pradėti anksčiau nei likus 12 valandų iki operacijos (pvz., didelės rizikos pacientams, laukiantiems atidėtos ortopedinės operacijos), paskutinė injekcija turi būti atlikta likus ne daugiau kaip 12 valandų iki operacijos, profilaktika turi būti pratęsta po operacijos praėjus 12 valandų.
  - Jeigu atliekama didelė ortopedinė operacija, rekomenduojama ilgesnė trombozės profilaktika iki 5 savaičių.
  - Jeigu atliekama pilvo ar dubens srities onkologinė operacija, pacientams, kuriems yra didelė venų tromboembolijos (VTE) rizika, rekomenduojama pailginta trombozės profilaktika iki 4 savaičių.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams pacientams
Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą.
Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas mažiausiai 6–14 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Ilgesnio kaip 14 dienų gydymo nauda nenustatyta.

GVT ir PE gydymas
Enoksaparino natrio druska gali būti leidžiama po oda kartą per parą (150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio)) arba du kartus per parą (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio)). Dozavimo schemą gydytojas turi pasirinkti remdamasis individualiu vertinimu, įskaitant tromboembolijos rizikos ir kraujavimo rizikos įvertinimą. 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozė, vartojama kartą per parą, skiriama pacientams, kuriems nėra komplikacijų ir kuriems VTE pasikartojimo rizika yra maža. Du kartus per parą vartojama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė yra skiriama visiems kitiems pacientams, pvz., nutukusiems, sergantiems simptomine PE, vėžiu, pasikartojančia VTE arba proksimaline (klubinės venos [*v. iliaca*]) tromboze.

Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas vidutiniškai 10 dienų. Kai reikia, turi būti pradedami vartoti geriamieji antikoaguliantai (žr. „Gydymo enoksaparino natrio druskos ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą“ 4.2 skyriaus pabaigoje).

Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinio gydymo ir jų pasikartojimo prevencijos pacientams, sergantiems aktyviu vėžiu atveju, gydytojai turi atidžiai įvertinti kiekvieno paciento individualią tromboembolijos ir kraujavimo riziką.
Rekomenduojama dozė yra 100 TV/kg (1 mg/kg), suleidžiama po oda du kartus per parą 5-10 dienų, po to iki 6 mėnesių po 150 TV/kg (1,5 mg/kg) vieną kartą per parą suleidžiama po oda. Nuolatinio gydymo antikoaguliantais naudą reikia iš naujo įvertinta po 6 gydymo mėnesių.

Trombų susidarymo profilaktika hemodializės metu
Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio).
Jeigu yra didelė kraujavimo rizika, dozę reikia mažinti iki 50 TV/kg (0,5 mg/kg), jeigu yra dviguba kraujagyslinė prieiga, arba iki 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio), jeigu yra viena kraujagyslinė prieiga.

Hemodializės metu enoksaparino natrio druską reikia leisti į arterinę apytakos atšaką dializės pradžioje. Tokios dozės poveikio paprastai pakanka 4 valandų procedūrai, tačiau jeigu randama fibrino žiedų, pvz., kai dializė užtrunka ilgiau nei įprasta, galima suleisti papildomą 50–100 TV/kg kūno svorio (0,5–1 mg/kg kūno svorio) dozę.

Duomenų apie enoksaparino natrio druskos vartojimą gydymui arba profilaktikai hemodializės metu nėra.

Ūminis koronarinis sindromas: nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI bei ūminio STEMI gydymas

- Gydant nestabiliąją krūtinės anginą ir NSTEMI rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio), ji leidžiama po oda kas 12 valandų, kartu skiriant ir antitrombocitinį gydymą. Gydymą būtina tęsti ne mažiau kaip 2 dienas ir iki tol, kol stabilizuosis klinikinė būklė, įprastinė gydymo trukmė yra 2–8 dienos.
  Acetilsalicilo rūgštį rekomenduojama vartoti visiems pacientams, jeigu nėra kontraindikacijų; pradinė įsotinamoji dozė yra 150–300 mg (acetilsalicilo rūgštimi negydytiems pacientams), palaikomoji ilgai vartojama paros dozė yra 75–325 mg, neatsižvelgiant į gydymo strategiją.

- Gydant ūminį STEMI rekomenduojama į veną suleisti vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę ir po oda suleisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę. Po to kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 10 000 TV (100 mg)). Kartu būtina skirti tinkamą antitrombocitinį gydymą, pvz., per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi (po 75–325 mg kartą per parą), jeigu nėra kontraindikacijų. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 8 dienos arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvyks anksčiau). Jeigu kartu vartojama trombolitikų (fibrinui specifinių ar nespecifinių), enoksaparino natrio druską reikia suleisti laikotarpiu 15 minučių iki ir 30 minučių po gydymo fibrinolitikais pradžios.
  - Apie dozavimą ≥ 75 metų pacientams žr. poskyrį „Senyviems pacientams“.
  - Jeigu pacientams, kuriems atliekama PVAI, paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda buvo suleista likus mažiau kaip 8 valandoms iki baliono išpūtimo, papildomos dozės leisti nereikia. Jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną reikia suleisti smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija
Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti.
Duomenų nėra.

Senyviems pacientams
Visoms indikacijoms, išskyrus STEMI, dozės senyviems pacientams mažinti nereikia, nebent yra sutrikusi inkstų funkcija (žr. toliau esantį poskyrį „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyrių).
Gydant ūminį STEMI, senyviems ≥ 75 metų pacientams negalima leisti pradinės smūginės dozės į veną. Iš pradžių kas 12 valandų po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 7 500 TV (75 mg), vėliau po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė). Informacijos apie dozavimą senyviems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pateikiama toliau esančiame poskyryje „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyriuje.

Sutrikusi kepenų funkcija
Duomenų apie pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra nedaug (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius), todėl gydant tokius pacientus būtinas atsargumas (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)
Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas

Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.

Dozavimo lentelė pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–30 ml/min.).

Indikacija	Dozavimo schema
Venų tromboembolijos profilaktika	2 000 TV (20 mg) po oda kartą per parą
GVT ir PE gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Ūminio STEMI gydymas (jaunesniems kaip 75 metų pacientams)	1 x 3 000 TV (30 mg) smūginė dozė į veną ir 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas
Ūminio STEMI gydymas (vyresniems kaip 75 metų pacientams)	Smūginė dozė į veną neleidžiama, 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas

Rekomenduojamas dozės koregavimas netaikomas hemodializės indikacijai.

Vidutinio sunkumo ir lengvas inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) ir lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama, tačiau patariama atidžiai stebėti klinikinę būklę.

Inhixa sudėtyje yra benzilo alkoholio, todėl jo negalima vartoti naujagimiams ir neišnešiotiems naujagimiams (žr. 4.3 skyrių).

Vartojimo metodas

Inhixa nėra skirtas leisti į raumenis, todėl neturėtų būti vartojamas šiuo būdu.

Venų tromboembolijos profilaktikai po operacijos, GVT ir PE gydymui, išplėstiniam GVT ir PE gydymui aktyviu vėžiu sergantiems pacientams, nestabiliosios krūtinės anginos bei NSTEMI gydymui enoksaparino natrio druska turi būti leidžiama po oda.

- Ūminio STEMI gydymas pradedamas viena smūgine į veną suleidžiama doze, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.
- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu enoksaparino natrio druskos leidžiama į dializės apytakos arterinę atšaką.

Jeigu naudojami daugiadoziai flakonai, siekiant užtikrinti tikslaus vaistinio preparato kiekio įtraukimą, rekomenduojama naudoti tuberkulino arba ekvivalentiškus švirkštus.

Injekcijos po oda metodas

Injekciją geriausia atlikti gulinčiam pacientui. Enoksaparino natrio druska leidžiama giliai po oda.

Naudojant užpildytus švirkštus, prieš injekciją oro burbuliukų išstumti iš švirkšto nereikia, kad nebūtų prarasta vaistinio preparato. Jeigu injekuojamą vaistinio preparato kiekį reikia koreguoti pagal

paciento kūno svorį, reikia naudoti graduotus užpildytus švirkštus ir perteklių išstumti prieš suleidžiant vaistinį preparatą. Kai kuriais atvejais tikslios dozės dėl švirkšto gradavimo pasiekti neįmanoma, todėl tokiais atvejais tūrį reikia suapvalinti iki artimiausios gradavimo padalos.

Reikia leisti pakaitomis į kairiąją ir dešiniąją priekinę arba užpakalinę šoninę pilvo sienos sritį.

Visą adatą reikia statmenai įsmeigti į švelniai nykščiu ir smiliumi suimtą odos klostę. Odos klostės negalima atleisti tol, kol injekcija nebus užbaigta. Po vaistinio preparato suleidimo injekcijos vietos trinti negalima.

Intraveninė (smūginės dozės) injekcija (tik ūminio STEMI indikacijai)

Ūminio STEMI gydymas pradedamas vienos smūginės dozės injekcija į veną, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.
Injekcijai į veną galima naudoti daugiadozį flakoną arba užpildytą švirkštą.
Enoksaparino natrio druską reikia leisti per intraveninę sistemą. Jos negalima maišyti ar vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais. Siekiant išvengti galimo enoksaparino natrio druskos susimaišymo su kitais vaistiniais preparatais, pasirinktą intraveninę sistemą būtina praplauti pakankamu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio tirpalo ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje kiekiu prieš enoksaparino natrio druskos smūginės dozės leidimą į veną ir po to, kad būtų išvalyta vaistinio preparato leidimo jungtis. Enoksaparino natrio druską galima saugiai vartoti kartu su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuziniu tirpalu ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu.

Pradinė smūginė 3 000 TV (30 mg) dozė
Pradinei smūginei 3 000 TV (30 mg) dozei suleisti reikia naudoti enoksaparino natrio druskos graduotą užpildytą švirkštą: reikia išstumti perteklinį tūrį, kad švirkšte liktų tik 3 000 TV (30 mg). Tada 3 000 TV (30 mg) dozę galima tiesiogiai leisti į intraveninę sistemą.

Papildoma smūginė dozė PVAI atveju, jeigu paskutinė dozė po oda suleista likus daugiau nei 8 valandoms iki baliono išpūtimo
Jeigu pacientui atliekama PVAI ir paskutinė dozė po oda buvo suleista likus daugiau nei 8 valandoms iki baliono išpūtimo, reikia į veną suleisti papildomą smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) dozę.

Siekiant užtikrinti, kad būtų suleistas tikslus mažas tūris, vaistinį preparatą rekomenduojama atskiesti iki 300 TV/ml (3 mg/ml).
Norint gauti 300 TV/ml (3 mg/ml) tirpalą, naudojant 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos užpildytą švirkštą, rekomenduojama naudoti 50 ml infuzijų maišelį (t. y. natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinį tirpalą ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalą), kaip nurodyta toliau.
Švirkštu iš infuzijų maišelio ištraukiama 30 ml skysčio ir jis išpilamas. Visas 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos užpildyto švirkšto turinys suleidžiamas į maišelyje likusius 20 ml. Maišelio turinys švelniai sumaišomas. Švirkštu įtraukiamas reikiamas praskiesto tirpalo tūris ir suleidžiamas į intraveninę sistemą.

Pabaigus skiedimą, tūrį, kurį reikia injekuoti, galima apskaičiuoti pagal formulę [praskiesto tirpalo tūris (ml) = paciento kūno svoris (kg) x 0,1] arba naudojant toliau esančią lentelę. Praskiestą tirpalą rekomenduojama paruošti prieš pat vartojimą.

Per intraveninę sistemą suleidžiamas tūris po skiedimo užbaigimo, esant 300 TV (3 mg)/ml koncentracijai

Kūno svoris	**Reikiama dozė 30 TV/kg (0,3 mg/kg)**		**Injekuojamas tūris, kai praskiesta iki galutinės 300 TV (3 mg)/ml koncentracijos**
[kg]	**TV**	**[mg]**	**[ml]**
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injekcija į arterinę atšaką

Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu vaistinis preparatas leidžiamas į dializės apytakos arterinę atšaką.

Gydymo enoksaparino natrio druska ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą

Gydymo enoksaparino natrio druska ir vitamino K antagonistais (VKA) keitimas vienas į kitą
Būtina sustiprinti klinikinės būklės ir laboratorinių tyrimų rodmenų [protrombino laiko, išreikšto kaip tarptautinis normalizuotas santykis (TNS)] stebėjimą, kad būtų stebimas VKA poveikis.
Maksimalus VKA poveikis pasireiškia po tam tikro laikotarpio, todėl gydymą stabilia enoksaparino natrio druskos doze būtina tęsti pakankamą laikotarpį, kol TNS taps palaikomas norimose terapinėse ribose (tai turi būti patvirtinta dviem iš eilės atliktais tyrimais).
VKA vartojantiems pacientams jų vartojimą reikia nutraukti ir pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę suleisti po to, kai TNS tampa mažesnis nei terapinė riba.

Gydymo enoksaparino natrio druska ir tiesioginiais geriamaisiais antikoaguliantais (TGA) keitimas vienas į kitą
Enoksaparino natrio druska gydomiems pacientams jo vartojimą nutraukti ir pradėti vartoti TGA reikia likus 0–2 valandoms iki laiko, kai reikia suleisti kitą enoksaparino natrio druskos dozę (reikia remtis TGA preparato charakteristikų santrauka).
TGA gydomiems pacientams pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę reikia suleisti tuo metu, kai reikia vartoti kitą TGA dozę.

Vartojimas atliekant spinalinę ir epidurinę anesteziją ar juosmeninę punkciją

Jeigu gydytojas nusprendžia suleisti antikoaguliantą, kai atliekama epidurinė ar spinalinė anestezija arba juosmeninė punkcija, rekomenduojama atidžiai stebėti neurologinę būklę, kadangi yra hematomos nugaros smegenyse ir (ar) smegenų kamiene susidarymo rizika (žr. 4.4 skyrių).

- *Dozės, vartojamos profilaktikai*
  Būtinas mažiausiai 12 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos profilaktinės dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo.
  Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 12 valandų pertrauka.
  Jeigu kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., reikia apsvarstyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 24 valandų reikalingumą.
  Pradėti gydymą 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze likus 2 valandoms iki operacijos yra nesuderinama su neuroaksialine anestezija.
- *Dozės, vartojamos gydymui*
  Būtinas mažiausiai 24 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos gydomosios dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).
  Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 24 valandų pertrauka.
  Jeigu kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., reikia apsvarstyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 48 valandų reikalingumą.
  Pacientams, kurie enoksaparino natrio druskos vartoja du kartus per parą (t. y. po 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą arba 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) turi praleisti antrą enoksaparino natrio druskos dozę, kad būtų pakankama pertrauka prieš kateterio įkišimą ar ištraukimą.

Anti-Xa faktoriaus koncentracija šiais laiko taškais išlieka išmatuojama ir garantijų, kad, kateterį įkišus ar ištraukus po nurodyto laikotarpio, neatsiras hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, nėra.
Panašiai rekomenduojama enoksaparino natrio druskos nevartoti mažiausiai 4 valandas po spinalinės ar epidurinės punkcijos arba kateterio ištraukimo. Toks laikotarpis turi būti paremtas naudos ir rizikos įvertinimu, atsižvelgiant ir į trombozės riziką, ir į kraujavimo, susijusio su procedūra bei paciento rizikos veiksniais, riziką.

4.3 Kontraindikacijos

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti toliau išvardytais atvejais.

- Padidėjęs jautrumas enoksaparino natrio druskai, heparinui ar jo dariniams, įskaitant mažos molekulinės masės heparinus (MMMH), benzilo alkoholiui arba bet kuriai kitai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvusi su imuniniais mechanizmais susijusi heparino sukelta trombocitopenija (HST) arba antikūnų buvimas kraujyje (taip pat žr. 4.4 skyrių).
- Aktyvus kliniškai reikšmingas kraujavimas ir būklė, kai yra didelė kraujavimo rizika, įskaitant neseniai ištikusį hemoraginį insultą, virškinimo trakto opą, piktybinį naviką (jeigu yra didelė rizika, kad iš jo užkraujuos), neseniai atliktą galvos ar nugaros smegenų arba akių operaciją, patvirtintus ar įtariamus stemplės varikozinius mazgus, arterines-venines malformacijas, kraujagyslių aneurizmas arba sunkius nugaros ar galvos smegenų kraujagyslių sutrikimus.
- Spinalinė ar epidurinė arba regioninė anestezija, jeigu enoksaparino natrio druskos vartota gydomosiomis dozėmis paskutiniųjų 24 valandų laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių).

Kadangi sudėtyje yra benzilo alkoholio (žr. 6.1 skyrių), daugiadoziame flakone esančio enoksaparino natrio druskos negalima vartoti naujagimiams arba neišnešiotiems naujagimiams (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

MMMH yra biologiniai vaistiniai preparatai. Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Bendroji informacija

Enoksaparino natrio druskos negalima tiesiogiai (ta pačia doze vienetais) keisti į kitus MMMH, o jų − į enoksaparino natrio druską, kadangi skiriasi šių vaistinių preparatų gamybos procesas, molekulinė masė, specifinis anti-Xa ir anti-IIa aktyvumas, vienetai, dozė, klinikinis veiksmingumas ir saugumas. Dėl šių priežasčių skiriasi jų farmakokinetika ir su tuo susijęs biologinis aktyvumas (pvz., antitrombininis aktyvumas, sąveika su trombocitais). Dėl to būtina atkreipti ypatingą dėmesį į kiekvieno patentinio vaistinio preparato vartojimo instrukciją ir ją tiksliai vykdyti.

Buvusi HST (> 100 dienų laikotarpiu)

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti pacientams, kuriems paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvo su imuniniais mechanizmais susijusi HST arba kraujyje yra antikūnų (žr. 4.3 skyrių). Antikūnų kraujyje gali išlikti kelerius metus.
Enoksaparino natrio druskos būtina ypač atsargiai vartoti pacientams, kuriems buvo pasireiškusi heparino sukelta trombocitopenija (prieš > 100 dienų) ir kurių kraujyje nėra antikūnų. Tokiais atvejais sprendimas dėl enoksaparino natrio druskos vartojimo turi būti priimtas tik atidžiai įvertinus naudą ir riziką bei apsvarsčius gydymo ne heparino dariniais (pvz., danaparoido natrio druska ar lepirudinu) galimybę.

Trombocitų skaičiaus stebėjimas

Vėžiu sergančių pacientų, kurių trombocitų kiekis yra mažesnis nei 80 G/l, gydymo antikoaguliantais paskyrimą būtina apsvarstyti kiekvienu konkrečiu atveju ir rekomenduojama atidžiai stebėti tokius pacientus.

Vartojant MMMH, yra su antikūnais susijusios HST pasireiškimo rizika. Trombocitopenija paprastai pasireiškia laikotarpiu nuo 5 iki 21 enoksaparino natrio druskos vartojimo dienos.
HST rizika yra didesnė pooperaciniams pacientams, dažniausiai ji pasireiškia po širdies operacijų ir vėžiu sergantiems pacientams.
Dėl to trombocitų skaičių rekomenduojama tirti prieš pradedant gydymą enoksaparino natrio druska ir vėliau reguliariai jo metu.
Jeigu yra HST rodančių klinikinių simptomų (bet koks naujas arterijų ir (arba) venų tromboembolijos epizodas, bet koks skausmingas odos pažeidimas injekcijos vietoje, bet kokia alerginė ar anafilaktoidinė reakcija gydymo metu), būtina ištirti trombocitų skaičių. Pacientai turi žinoti, kad gali atsirasti tokių simptomų, ir tokiu atveju informuoti savo šeimos gydytoją.
Patvirtinus reikšmingą trombocitų skaičiaus sumažėjimą (30–50 %, palyginti su pradiniu rodmeniu), reikia nedelsiant nutraukti gydymą enoksaparino natrio druska ir pradėti taikyti kitą gydymą ne heparinų tipo antikoaguliantais.

Kraujavimas

Kaip ir vartojant kitų antikoaguliantų, kraujavimas gali prasidėti bet kurioje kūno vietoje. Prasidėjus kraujavimui, reikia išsiaiškinti jo vietą ir pradėti atitinkamai gydyti.
Enoksaparino natrio druskos, kaip ir bet kokio kito antikoagulianto, reikia vartoti atsargiai, kai yra būklė, kurios metu padidėja kraujavimo pavojus, pvz.:

- sutrikusi hemostazė;
- buvusi pepsinė opa;
- neseniai ištikęs išeminis insultas;
- sunki arterinė hipertenzija;
- neseniai pasireiškusi diabetinė retinopatija;
- neurochirurginė ar oftalmologinė operacija;

- kartu vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Laboratoriniai tyrimai

Vartojant dozes, skirtas venų tromboembolijos profilaktikai, enoksaparino natrio druska nedaro reikšmingos įtakos kraujavimo laikui ir bendrų kraujo krešėjimo tyrimų rodmenims bei neveikia trombocitų agregacijos ar fibrinogeno jungimosi prie trombocitų.
Vartojant didesnes dozes, gali pailgėti dalinis aktyvintasis tromboplastino laikas (DATL) ir aktyvintasis krešėjimo laikas (AKL). DATL ir AKL pailgėjimo ryšys su enoksaparino natrio druskos antitrombozinių poveikiu nėra tiesinis, todėl minėti tyrimai nėra tinkami ir patikimi enoksaparino natrio druskos poveikiui stebėti.

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija negali būti atliekamos 24 valandų laikotarpiu po terapinės enoksaparino natrio druskos dozės pavartojimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).
Aprašyta atvejų, kai pacientams, kuriems kartu buvo skiriama enoksaparino natrio druskos ir atliekama spinalinė ar epidurinė anestezija, atsirado hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, sukėlusi ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių. Tokie reiškiniai yra reti, kai kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) arba mažesnė enoksaparino natrio druskos dozė. Tokio poveikio rizika yra didesnė, jeigu naudojami pooperaciniai ilgalaikiai epiduriniai kateteriai, kartu vartojama kitų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų, pvz., nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU), atliekama traumuojanti ar kartotina epidurinė ar spinalinė punkcija arba pacientui jau buvo operuotas stuburas, arba jis yra deformuotas.

Jeigu sukeliama epidurinė ar spinalinė anestezija (analgezija) arba atliekama juosmeninė punkcija, norint sumažinti su enoksaparino natrio druskos vartojimu susijusio kraujavimo riziką, reikia atsižvelgti į enoksaparino natrio druskos farmakokinetiką (žr. 5.2 skyrių). Įkišti ir ištraukti epidurinį kateterį ar atlikti juosmeninę punkciją geriausiai tada, kai enoksaparino natrio druskos antikoaguliacinis poveikis yra silpnas; vis dėlto tikslus laikotarpis, per kurį antikoaguliacinis poveikis kiekvienam pacientui tampa pakankamai silpnas, nėra žinomas. Jeigu paciento kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., į tai būtina atsižvelgti, kadangi enoksaparino natrio druskos eliminacija gali pailgėti (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu gydytojas nusprendžia pacientui, kuriam sukeliama epidurinė arba spinalinė anestezija (analgezija) ar atliekama juosmeninė punkcija, skirti antikoaguliantų, būtina dažnai tirti, ar neatsiranda bet kokių neurologinių sutrikimų požymių ar simptomų, pvz., skausmo nugaros vidurinėje linijoje, sensorinio ir motorinio deficito (kojų tirpimo ar silpnumo), žarnyno ir (arba) šlapimo pūslės disfunkcijos. Pacientą reikia perspėti, kad, pastebėjęs bet kurį iš paminėtų požymių ar simptomų, jis nedelsdamas apie tai informuotų gydytoją. Įtarus, kad atsirado spinalinės hematomos požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nustatyti diagnozę ir pradėti gydymą; būtina apsvarstyti nugaros smegenų dekompresijos reikalingumą, nors toks gydymas gali ir nepadėti išvengti neurologinio pažeidimo ar jį pašalinti.

Odos nekrozė / odos vaskulitas

Gauta pranešimų apie odos nekrozę ir odos vaskulitą vartojant MMMH, tokiu atveju būtina nedelsiant nutraukti gydymą.

Perkutaninės vainikinių arterijų revaskuliarizacijos procedūros

Siekiant sumažinti kraujavimo riziką po kraujagyslių instrumentinių procedūrų gydant nestabiliąją krūtinės anginą, NSTEMI ir ūminį STEMI, reikia tiksliai laikytis rekomenduojamų pertraukų tarp enoksaparino natrio druskos dozių leidimo. Svarbu pasiekti, kad po PVAI nekraujuotų iš punkcijos vietos. Jeigu naudojama punkcijos vietą užsandarinanti priemonė, įmovą galima ištraukti iš karto. Jeigu punkcijos vieta užspaudžiama rankiniu būdu, įmovą galima pašalinti praėjus 6 valandoms nuo paskutinės enoksaparino natrio druskos injekcijos į veną ar po oda. Jeigu gydymas enoksaparino natrio

druska tęsiamas įmovą ištraukus, kita enoksaparino natrio druskos dozė leidžiama ne anksčiau kaip po 6–8 valandų. Reikia stebėti, ar nėra kraujavimo arba hematomos susidarymo požymių procedūros vietoje.

Ūminis infekcinis endokarditas

Heparino paprastai nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie serga ūminiu infekciniu endokarditu, kadangi kyla kraujavimo į smegenis rizika. Jeigu manoma, kad toks gydymas neabejotinai būtinas, sprendimą būtina priimti tik atidžiai įvertinus individualią naudą ir riziką.

Protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo trombozės profilaktikai tyrimų su pacientais, kuriems protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai, neatlikta. Buvo pavienių protezuotų širdies vožtuvų trombozės atvejų pacientams, kurie turėjo protezuotų mechaninių širdies vožtuvų ir trombozės profilaktikai vartojo enoksaparino natrio druskos. Tokių atvejų vertinimą apsunkina kiti buvę rizikos veiksniai, įskaitant kitas ligas, ir nepakankami klinikiniai duomenys. Kai kuriais iš šių atvejų pacientės buvo nėščios moterys ir trombozė sukėlė moters bei vaisiaus mirtį.

Nėščios moterys, turinčios protezuotų mechaninių širdies vožtuvų
Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo tromboembolijos profilaktikai tyrimų su nėščiomis moterimis, turinčiomis mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, neatlikta. Klinikinio tyrimo metu nėščios moterys, turinčios mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, vartojo enoksaparino natrio druskos (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) tromboembolijos profilaktikai. 2 iš 8 moterų susidarė kraujo krešulių, užkimšusių vožtuvus bei sukėlusių moters ir vaisiaus mirtį. Po enoksaparino natrio druskos pateikimo į rinką gauta pavienių pranešimų apie protezuotų mechaninių širdies vožtuvų trombozę nėščioms moterims, enoksaparino natrio druskos vartojusioms tromboembolijos profilaktikai. Tromboembolijos rizika gali būti didesnė nėščioms moterims, turinčioms protezuotų mechaninių širdies vožtuvų.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams, vartojantiems enoksaparino natrio druskos profilaktinėmis dozėmis, kraujavimo rizikos padidėjimo nepastebėta. Vis dėlto senyviems pacientams (ypač 80 metų ir vyresniems) didesnė kraujavimo komplikacijų pasireiškimo rizika gali būti vartojant terapines dozes. Rekomenduojamas atidus klinikinis stebėjimas, be to, reikia apsvarstyti dozės mažinimo galimybę vyresniems kaip 75 metų pacientams, gydomiems nuo STEMI (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

- Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, padidėja enoksaparino natrio druskos ekspozicija, todėl didėja kraujavimo rizika. Rekomenduojama atidžiai stebėti tokių pacientų klinikinę būklę, be to, galima apsvarstyti biologinio anti-Xa aktyvumo parametrų stebėjimo reikalingumą (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
- Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–30 ml/min.), enoksaparino natrio druskos ekspozicija reikšmingai padidėja, todėl rekomenduojama koreguoti profilaktikai ar gydymui vartojamas dozes (žr. 4.2 skyrių).
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) arba lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama.

Sutrikusi kepenų funkcija

Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi didėja kraujavimo rizika. Dozės koregavimas remiantis anti-Xa aktyvumo stebėjimu pacientams, kurie serga kepenų ciroze, nėra patikimas ir todėl nerekomenduojamas (žr. 5.2 skyrių).

Mažas kūno svoris

Nustatyta, kad profilaktinėmis pagal kūno svorį nekoreguotomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos ekspozicija mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg) būna didesnė, todėl gali padidėti kraujavimo rizika. Rekomenduojamas atidus klinikinis tokių pacientų stebėjimas (žr. 5.2 skyrių).

Nutukę pacientai

Nutukusiems pacientams yra didesnė tromboembolijos rizika. Profilaktinių dozių saugumas ir veiksmingumas nutukusiems pacientams (kūno masės indeksas > 30 kg/m²) nebuvo iki galo nustatyti ir bendros nuomonės dėl dozės koregavimo nėra. Tokie pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar neatsiranda tromboembolijos požymių ir simptomų.

Hiperkalemija

Heparinas gali slopinti aldosterono išsiskyrimą iš antinksčių ir dėl to sukelti hiperkalemiją (žr. 4.8 skyrių), ypač pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, lėtiniu inkstų nepakankamumu, kuriems prieš pradedant gydymą jau yra metabolinė acidozė arba kurie jau vartoja kalio kiekį didinančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių). Reikia reguliariai matuoti kalio kiekį plazmoje, ypač didesnės rizikos grupės pacientams.

Benzilo alkoholis

Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.
Benzilo alkoholio vartojimas į veną buvo susijęs su sunkiu nepageidaujamu poveikiu ir naujagimių mirtimi (žiobčiojimo sindromu, angl. *gasping syndrome*) (žr. 4.3 skyrių). Nėra žinomas minimalus benzilo alkoholio kiekis, nuo kurio gali pasireikšti toksiškumas. Benzilo alkoholis dėl padidėjusios kaupimosi rizikos taip pat gali sukelti toksines reakcijas kūdikiams ir vaikams iki 3 metų.
Didelį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra benzilo alkoholio, kiekį dėl benzilo alkoholio kaupimosi rizikos ir jo toksiškumo (metabolinės acidozės) vartoti reikia atsargiai ir tik jei reikalinga kepenų ar inkstų sutrikimų turintiems pacientams ar nėščioms moterims.

Natris

Šio vaistinio preparato rekomenduojamos dozės intervale yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė

Buvo pranešta apie su gydymu enoksaparinu susijusią ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP), kurios dažnis nežinomas. Išrašant receptą pacientus reikia informuoti apie požymius bei simptomus ir atidžiai stebėti, ar nepasireiškė odos reakcijų. Jei pasireiškia tas reakcijas leidžiančių įtarti požymių ir simptomų, enoksaparino vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti alternatyvų gydymą (pagal aplinkybes).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu nerekomenduojama

Hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai (žr. 4.4 skyrių)

Tam tikrų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų vartojimą rekomenduojama nutraukti prieš gydymo enoksaparino natrio druska pradžią, nebent jeigu yra neabejotinų jų vartojimo tęsimo indikacijų. Jeigu toks kombinuotasis gydymas būtinas, enoksaparino natrio druską reikia vartoti atidžiai stebint paciento klinikinę būklę bei atitinkamus laboratorinius rodmenis. Tokie vaistiniai preparatai yra:

- sisteminio poveikio salicilatai, acetilsalicilo rūgštis uždegimą malšinančiomis dozėmis ir NVNU, įskaitant ketoroloaką;
- kiti trombolitikai (pvz., alteplazė, reteplazė, streptokinazė, tenekteplazė, urokinazė) ir antikoaguliantai (žr. 4.2 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu reikia atsargiai

Toliau išvardytų vaistinių preparatų kartu su enoksaparino natrio druska galima vartoti atsargiai.

- *Kiti hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai, pvz.:*
  - trombocitų agregacijos inhibitoriai, įskaitant antiagregacinėmis (kardioprotekcinėmis) dozėmis vartojamą acetilsalicilo rūgštį, klopidogrelį, tiklopidiną ir glikoproteino IIb/IIIa antagonistus, skirtus vartoti nuo ūminio koronarinio sindromo, nes yra kraujavimo rizika;
  - dekstranas 40;
  - sisteminio poveikio gliukokortikoidai.

- *Kalio kiekį didinantys vaistiniai preparatai*

Kalio kiekį serume didinančių vaistinių preparatų vartoti kartu su enoksaparino natrio druska galima, tačiau būtina atidžiai stebėti klinikinę būklę ir laboratorinius rodmenis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra duomenų apie tai, kad antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą vartojamas enoksaparinas prasiskverbtų per moters placentą. Tokios informacijos apie pirmąjį nėštumo trimestrą nėra.
Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio toksinio poveikio vaisiui ar teratogeninio poveikio (žr. 5.3 skyrių). Tyrimai su gyvūnais parodė, kad per placentą prasiskverbia minimalus enoksaparino kiekis.
Nėštumo laikotarpiu enoksaparino natrio druskos galima vartoti tik tada, kai gydytojas nusprendžia, kad tai neabejotinai būtina.
Nėščias enoksaparino natrio druska gydomas moteris reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda kraujavimo arba per stipraus antikoaguliacinio poveikio požymių, ir įspėti apie kraujavimo riziką. Turimi duomenys rodo, kad nėra įrodymų, jog padidėja kraujavimo, trombocitopenijos ar osteoporozės rizika, palyginti su būnančia moterims, kurios nėra nėščios, išskyrus nėščias moteris, kurioms yra protezuotų širdies vožtuvų (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu planuojama epidurinė anestezija, prieš tai rekomenduojama nutraukti enoksaparino natrio druskos vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

Kadangi benzilo alkoholis gali prasiskverbti pro placentą, rekomenduojama vartoti vaistini preparatą be benzilo alkoholio.

Žindymas

Nežinoma, ar nepakitusio enoksaparino išsiskiria į motinos pieną. Į žindančių žiurkių pieną pateko labai nedaug enoksaparino ar jo metabolitų.
Per burną pavartotos enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina. *Inhixa* gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie enoksaparino natrio druskos poveikį vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enoksaparino natrio druska gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Enoksaparino natrio druskos poveikis vertintas atlikus klinikinius tyrimus, kurių metu enoksaparino natrio druskos vartojo daugiau kaip 15 000 pacientų. Iš jų 1 776 pacientai, kuriems buvo tromboembolinių komplikacijų rizika, vaistinio preparato vartojo GVT profilaktikai po ortopedinių ar pilvo operacijų, 1 169 terapiniai pacientai, kurie sirgo ūmine terapine liga ir kurių galėjimas judėti buvo labai apribotas, vaistinio preparato vartojo GVT profilaktikai, 559 pacientai vaistinio preparato vartojo GVT gydyti (plaučių embolijos (PE) buvo arba nebuvo), 1 578 pacientai vaistinio preparato vartojo nestabiliajai krūtinės anginai ir ne Q bangos miokardo infarktui gydyti, 10 176 pacientai vaistinio preparato vartojo ūminiam STEMI gydyti.

Enoksaparino natrio druskos dozavimo schema šių klinikinių tyrimų metu skyrėsi ir priklausė nuo indikacijos. Pacientams po operacijos bei terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, kurių gebėjimas judėti buvo labai apribotas, GVT profilaktikai kartą per parą po oda buvo leidžiama 4 000 TV (40 mg) dozė. Nuo GVT (kartu su PE arba be jos) gydytiems pacientams kas 12 valandų po oda buvo leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) arba kartą per parą po oda buvo leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė. Klinikinių nestabiliosios krūtinės anginos ir ne Q bangos miokardo infarkto gydymo tyrimų metu kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė, o klinikinių ūminio STEMI gydymo tyrimų metu iš pradžių į veną leista smūginė 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, po to kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė.

Klinikinių tyrimų metu nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo kraujavimas, trombocitopenija ir trombocitozė (žr. 4.4 skyrių ir toliau esantį poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“).

Pacientų, sergančių aktyviu vėžiu, GVT ir PE gydymo enoksaparinu saugumo duomenys yra panašūs į GVT ir PE gydymo saugumo profilį.

Buvo pranešta apie su gydymu enoksaparinu susijusią ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP) (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateikiami duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas klinikinių tyrimų metu bei pranešta poregistracinio stebėjimo metu („*“ rodo reakcijas, apie kurias duomenų gauta poregistracinio stebėjimo metu).
Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinimas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai
Dažni: kraujavimas, hemoraginė anemija*, trombocitopenija, trombocitozė.
Reti: eozinofilija*.

Reti: imuninės alerginės trombocitopenijos su tromboze atvejai; kai kuriems pacientams trombozė komplikavosi organų infarktu ar galūnių išemija (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės sistemos sutrikimai
Dažni: alerginė reakcija.
Reti: anafilaksinė ar anafilaktoidinė reakcija, įskaitant šoką*.

Nervų sistemos sutrikimai
Dažni: galvos skausmas*.

Kraujagyslių sutrikimai
Reti: spinalinė hematoma* (arba hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną). Tokios reakcijos sukėlė įvairaus sunkumo neurologinius pažeidimus, įskaitant ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai
Labai dažni: kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas (daugiausia transaminazių, viršutinė normos riba viršijama > 3 kartus).
Nedažni: hepatoceliulinis kepenų pažeidimas*.
Reti: cholestazinis kepenų pažeidimas*.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai
Dažni: dilgėlinė, niežėjimas, eritema.
Nedažni: pūslinis dermatitas.
Reti: alopecija*.
Reti: odos vaskulitas*, odos nekrozė*, paprastai pasireiškianti injekcijos vietoje (prieš tai paprastai atsiranda purpura ar infiltruotų ir skausmingų eriteminių dėmių).
Mazgeliai injekcijos vietoje* (uždegimo apimti mazgeliai, o ne enoksaparinu užpildyti cistiniai dariniai). Toks poveikis išnyksta po kelių dienų, gydymo nutraukti nereikia.
Dažnis nežinomas: Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ŪGEP)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai
Reti: osteoporozė* po ilgalaikio gydymo (ilgesnio kaip 3 mėnesiai).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai
Dažni: hematoma injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, kitokia injekcijos vietos reakcija (pvz., edema, kraujavimas, padidėjęs jautrumas, uždegimas, sukietėjimas, skausmas ar reakcija).
Nedažni: lokalus dirginimas, odos nekrozė injekcijos vietoje.

Tyrimai
Reti: hiperkalemija* (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimas
Tokios reakcijos apėmė ir sunkų kraujavimą, atsiradusį ne daugiau kaip 4,2 % pacientų (chirurginių pacientų). Kai kuriais atvejais pacientai mirė. Toliau išvardytos hemoraginės komplikacijos chirurginiams pacientams buvo laikomos sunkiomis: (1) kraujavimas, sukėlęs kliniškai reikšmingą sutrikimą, (2) kraujavimas, kai hemoglobino koncentracija sumažėjo ≥ 2 g/dl arba reikėjo perpilti 2 ar daugiau vienetų kraujo produktų. Retroperitoninis ir intrakranijinis kraujavimas visada buvo laikomas sunkiu.
Kaip ir vartojant kitokių antikoaguliantų, kraujavimas gali pasireikšti tais atvejais, kai yra susijusių rizikos veiksnių, pvz., yra kraujavimą sukelti galintis organų pažeidimas, atliekama invazinė procedūra arba vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	*Labai dažni:* **Kraujavimas[α]** *Reti:* **Retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni:* **Kraujavimas[α]**	*Labai dažni:* **Kraujavimas[α]** *Nedažni:* **Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni [b]:* ***Hemoragija***	*Dažni:* **Kraujavimas[α]** *Reti:* **Retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni:* **Kraujavimas[α]** *Nedažni:* **Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas**

[α]: pvz., hematoma, ekchimozė ne injekcijos vietoje, žaizdos hematoma, hematurija, epistaksė ir kraujavimas iš virškinimo trakto.
[b]: dažnis, pagrįstas retrospektyviniu registro tyrimu, kuriame dalyvavo 3526 pacientai (žr. 5.1 skyrių)

Trombocitopenija ir trombocitozė (žr. 4.4 skyrių Trombocitų skaičiaus stebėjimas)

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	*Labai dažni:* **Trombocitozė[β]** *Dažni:* **Trombocitopenija**	*Nedažni:* **Trombocitopenija**	*Labai dažni:* **Trombocitozė[β]** *Dažni:* **Trombocitopenija**	*Nežinoma:* ***Trombocitopenija***	*Nedažni:* **Trombocitopenija**	*Dažni:* **Trombocitozė[β], trombocitopenija** *Labai reti:* **Imuninė alerginė trombocitopenija**

[β]: Trombocitų kiekio padidėjimas >400 g/l

Vaikų populiacija

Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti (žr. 4.2 skyrių).

Benzilo alkoholio vartojimas į veną buvo susijęs su sunkiu nepageidaujamu poveikiu ir naujagimių mirtimi (žiobčiojimo sindromu, angl. *gasping syndrome*) (žr. 4.3 skyrių).
Benzilo alkoholis dėl padidėjusios kaupimosi rizikos taip pat gali sukelti toksines reakcijas kūdikiams ir vaikams iki 3 metų (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Požymiai ir simptomai

Atsitiktinis enoksaparino natrio druskos perdozavimas į veną, ekstrakorporaliai ar po oda gali sukelti hemoraginių komplikacijų. Išgerto (net labai didelėmis dozėmis) enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina.

Gydymas

Antikoaguliacinį poveikį didele dalimi galima neutralizuoti lėtai į veną leidžiant protamino. Protamino dozė priklauso nuo suleistos enoksaparino natrio druskos dozės. 1 mg protamino neutralizuoja 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos, suleistos per paskutines 8 valandas, antikoaguliacinį poveikį. Jeigu po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjo daugiau kaip 8 valandos arba nuspręsta, kad reikia antros protamino dozės, galima suleisti 0,5 mg protamino kiekvienam 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos. Po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjus 12 valandų, protamino vartoti gali nereikėti. Vis dėlto net didelės protamino dozės neutralizuoja ne visą enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumą (daugiausiai – apie 60 %) (žr. protamino druskų vartojimo informaciją).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai vaistai, heparino preparatai, ATC kodas – B01A B05

Inhixa yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

Farmakodinaminis poveikis

Enoksaparinas yra MMMH, kurio vidutinė molekulinė masė yra apie 4 500 daltonų ir kuriam būdingas atskiras įprastinio heparino antitrombozinis ir antikoaguliacinis poveikis. Veiklioji medžiaga yra natrio druska.

In vitro išgrynintoje sistemoje enoksaparino natrio druska sukelia stiprų anti-Xa krešėjimo faktoriaus poveikį (maždaug 100 TV/mg) ir silpną anti-IIa faktoriaus ar antitrombininį poveikį (maždaug 28 TV/mg), poveikio santykis yra 3,6. Tokį antikoaguliacinį poveikį lemia antitrombinas III (ATIII), žmogaus organizme sukeliantis antitrombozinį poveikį.

Tyrimų su sveikais savanoriais, pacientais ir ikiklinikiniais modeliais metu greta anti-Xa ir anti-IIa aktyvumo nustatytos ir kitos antitrombozinės ir uždegimą slopinančios enoksaparino savybės.

Tokios savybės yra nuo ATIII priklausomas kitų koaguliacijos veiksnių, pvz., VIIa faktoriaus, slopinimas, endogeninio audinių faktoriaus grandinės inhibitoriaus (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) išsiskyrimo skatinimas bei von Willebrando faktoriaus (vWF) išsiskyrimo iš kraujagyslių endotelio į kraujotaką slopinimas. Žinoma, kad šie faktoriai lemia bendrą antitrombozinį enoksaparino poveikį.
Vartojama profilaktikai enoksaparino natrio druska nesukelia reikšmingo poveikio DATL. Jeigu enoksaparino natrio druskos vartojama gydymui, stipriausio poveikio metu DATL gali pailgėti 1,5–2,2 karto, palyginti su kontroliniu rodmeniu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Su operacija susijusios venų tromboembolijos profilaktika

Pailginta VTE profilaktika po ortopedinės operacijos
Dvigubai koduoto pacientų, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija, pailgintos profilaktikos tyrimo metu 179 pacientai, kuriems nebuvo venų tromboembolijos ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n = 90), arba placebo (n = 89). GVT dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebu, PE atvejų nebuvo. Sunkaus kraujavimo reiškinių nebuvo. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)	**Placebas kartą per parą po oda n (%)**
Visi pacientai, kuriems taikyta pailginta profilaktika	90 (100)	89 (100)
Visi VTE atvejai (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Visi GVT atvejai (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*p rodmuo, palyginti su placebu = 0,008
#p rodmuo, palyginti su placebu = 0,537

Antrojo dvigubai koduoto tyrimo metu 262 pacientai, kuriems nebuvo VTE, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n = 131), arba placebo (n = 131). Panašiai kaip ir pirmojo tyrimo metu, sutrikimų dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebu, vertinant ir visus VTE atvejus (21 [16 %] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 45 [34,4 %] placebo grupėje; p = 0,001), ir proksimalinės GVT atvejus (8 [6,1 %] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 28 [21,4 %] placebo grupėje; p = < 0,001). Sunkaus kraujavimo reiškinių skirtumų enoksaparino natrio druskos ir placebo grupėse nebuvo.

Pailginta GVT profilaktika po onkologinės operacijos
Dvigubai koduoto, daugiacentrio tyrimo metu buvo lyginami keturių savaičių ir vienos savaitės profilaktikos enoksaparino natrio druska saugumas ir veiksmingumas vertinant 332 pacientus, kuriems buvo atlikta planinė onkologinė pilvo ar dubens srities operacija. Pacientai 6–10 dienų laikotarpiu kasdien vartojo enoksaparino natrio druskos (4 000 TV (40 mg) po oda), ir po to buvo atsitiktinai priskirti kitą 21 dieną vartoti enoksaparino natrio druskos arba placebo. Laikotarpiu tarp 25 ir 31 dienos arba greičiau, jeigu atsirado venų tromboembolijos simptomų, buvo atlikta abipusė venografija. Pacientai buvo stebimi tris mėnesius. Keturių savaičių profilaktika enoksaparino natrio druska, palyginti su vienos savaitės profilaktika enoksaparino natrio druska, po onkologinės pilvo ar dubens srities operacijos reikšmingai sumažino venografija nustatytos trombozės dažnį. Venų tromboembolijos dažnis dvigubai koduotos fazės pabaigoje buvo 12,0 % (n = 20) placebo grupėje ir 4,8 % (n = 8) enoksaparino natrio druskos grupėje; p = 0,02. Skirtumas išliko ir po trijų mėnesių [13,8 %, palyginti su 5,5 % (n = 23, palyginti su 9), p = 0,01]. Kraujavimo ar kitų komplikacijų dažnio skirtumų dvigubai koduotu ar stebėjimo laikotarpiu nebuvo.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, jeigu tikėtinas gebėjimo judėti apribojimas

Dvigubai koduoto, daugiacentrio, paralelinių grupių tyrimo metu buvo lyginamas kartą per parą po oda leidžiamos 2 000 TV (20 mg) arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozės ir placebo poveikis GVT profilaktikai terapiniams pacientams, kurie sirgo ūmine liga ir kurių gebėjimas judėti buvo reikšmingai apribotas (apibūdinama kaip < 10 metrų nueinama distancija per ≤3 dienas). Į šį tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie sirgo širdies nepakankamumu (III arba IV NYHA klasės), ūminiu kvėpavimo nepakankamumu ar komplikuotu lėtiniu kvėpavimo nepakankamumu ir ūmine infekcine ar reumatine liga ir kuriems buvo bent vienas VTE rizikos veiksnys (amžius ≥ 75 metų, vėžys, buvusi VTE, nutukimas, venų varikozės, gydymas hormonais ir lėtinis širdies ar kvėpavimo nepakankamumas).
Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 1 102 pacientai, iš jų gydyti 1 073. Gydymas buvo tęsiamas 6–14 dienų (trukmės mediana 7 dienos). Kartą per parą po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, palyginti su placebu, reikšmingai sumažino VTE dažnį. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 2 000 TV (20 mg) kartą per parą po oda n (%)	**Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)**	**Placebas n (%)**
Visi terapiniai pacientai, gydyti ūminės ligos laikotarpiu	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Visi VTE atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Visi GVT atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venų tromboembolijos reiškiniai, įskaitant GVT, PE ir mirtį, jeigu laikyta, kad jos priežastis buvo tromboembolija
* p rodmuo, palyginti su placebu = 0,0002

Maždaug 3-ąjį mėnesį po įtraukimo VTE dažnis išliko reikšmingai mažesnis gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze grupėje, palyginti su placebo grupe.
Bendrasis ir sunkių kraujavimo reiškinių dažnis buvo atitinkamai 8,6 % ir 1,1 % placebo grupėje, 11,7 % ir 0,3 % gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje bei 12,6 % ir 1,7 % gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje.

GVT su PE ar be jos gydymas
Daugiacentrio paralelinių grupių tyrimo metu 900 pacientų, kuriems buvo ūminė kojų GVT su PE arba be jos, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir buvo pradėtas gydymas ligoninėje (i) kartą per parą po oda leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze, (ii) kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze arba (iii) smūgine į veną suleista 5 000 TV heparino doze, po to taikant nuolatinę heparino infuziją (siekiant, kad DATL būtų 55–85 sekundės). Iš viso tyrimo metu į atsitiktines imtis buvo suskirstyti 900 pacientų ir visi jie buvo gydyti. Be to, visi pacientai vartojo varfarino natrio druskos (dozė koreguota pagal protrombino laiką, siekiant, kad TNS būtų 2,0–3,0), toks gydymas buvo pradėtas 72 valandų laikotarpiu iki gydymo enoksaparino natrio druska arba įprastinio gydymo heparinu pradžios ir tęstas 90 dienų. Gydymas enoksaparino natrio druska arba įprastinis gydymas heparinu tęstas ne trumpiau kaip 5 dienas bei tol, kol buvo pasiektas tikslinis varfarino natrio druskos poveikis, vertinant TNS. Abi gydymo enoksaparino natrio druska schemos buvo ekvivalentiškos įprastiniam gydymui heparinu, vertinant pasikartojančios venų tromboembolijos (GVT ir (arba) PE) riziką. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 150 TV/kg (1,5 mg/kg) kartą per parą po oda n (%)	Enoksaparino natrio druska 100 TV/kg (1 mg/kg) du kartus per parą po oda n (%)	Heparinas pagal DATL koreguojamas intraveninis gydymas n (%)
Visi gydyti pacientai, kuriems buvo GVT (su PE arba be jos)	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Visi VTE atvejai (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Tik GVT atvejai (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venų tromboembolijos reiškiniai (GVT ir (arba) PE)

* Skirtumo tarp gydymo grupių 95 % pasikliautinieji intervalai, vertinant visus VTE atvejus, buvo:
  - enoksaparino natrio druska kartą per parą, palyginti su heparinu (nuo -3,0 iki 3,5),
  - enoksaparino natrio druska kas 12 valandų, palyginti su heparinu (nuo -4,2 iki 1,7).

Sunkaus kraujavimo reiškinių atsirado 1,7 % pacientų kartą per parą vartojamos 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje, 1,3 % − du kartus per parą vartojamos 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje ir 2,1 % − heparino grupėje.

Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinis gydymas ir jų pasikartojimo prevencija aktyviu vėžiu sergantiems pacientams

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo nedidelis pacientų skaičius, pastebėtas pasikartojančios VTE dažnis pacientams, kurie buvo gydomi enoksaparinu, vartojamu vieną ar du kartus per parą nuo 3 iki 6 mėnesių, yra panašus kaip ir vartojant varfariną.

Veiksmingumas realiomis sąlygomis buvo vertinamas 4451 pacientui, sergančiam simptomine VTE ir aktyviu vėžiu, grupėje iš tarptautinio pacientų, sergančių VTE ir kitomis trombozinėmis ligomis, registro RIETE. 3526 pacientams iki 6 mėnesių buvo leidžiama po oda enoksaparino, o 925 pacientams – tinzaparino arba dalteparino. Iš 3526 pacientų, gydomų enoksaparinu, 891 pacientui pradiniam gydymui skirta 1,5 mg/kg vieną kartą per parą ir gydymas pratęstas iki 6 mėnesių (vien tik vieną kartą per parą), 1854 pacientai buvo gydomi pradine 1,0 mg/kg doze du kartus per parą režimu ir pratęstu gydymu iki 6 mėnesių (vien tik du kartus per parą), o 687 pacientai buvo gydomi pradine 1,0 mg/kg doze du kartus per parą, po to 1,5 mg/kg vieną kartą per parą (du kartus per parą – vieną kartą per parą) pratęsus gydymą iki 6 mėnesių. Vidutinė gydymo trukmė iki režimo pakeitimo ir jos mediana buvo atitinkamai 17 dienų ir 8 dienos. Reikšmingo VTE pasikartojimo dažnio skirtumo tarp abiejų gydymo grupių nebuvo (žr. lentelę), o enoksaparinas atitiko iš anksto nustatytą ne prastesnės gydymo kokybės kriterijų 1,5 (HR, pakoreguotas pagal atitinkamas kovariacines charakteristikas, 0,817, 95 % PI: 0,499-1,336). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp abiejų gydymo grupių dėl santykinės didelio (mirtino ar nemirtino) kraujavimo ir mirties dėl visų priežasčių rizikos nenustatyta (žr. lentelę).

Lentelė. RIETECAT tyrimo veiksmingumo ir saugumo rezultatai

Rezultatas	Enoksaparinas n =3526	Kitas MMMH n =925	Koreguotas rizikos santykis enoksaparinas / kitas MMMH [95 % pasikliautinasis intervalas]

VTE pasikartojimas	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Didelis kraujavimas	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Nedidelis kraujavimas	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Visos mirtys	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

MMMH - mažos molekulinės masės heparinas

Toliau pateikiama kiekvieno RIETECAT tyrime naudoto gydymo režimo rezultatų apžvalga tarp 6 mėn. gydymą baigusių pacientų:

6 lentelė. Pacientų, baigusių 6 mėnesių gydymą, 6 mėnesių gydymo rezultatai pagal skirtingus gydymo režimus

Rezultatas N (%) (95 % PI)	**Enoksaparinas visi režimai**	**Enoksaparinas visi režimai**					**ES registruoti MMMH**
		Enoksaparinas kartą per parą	**Enoksaparinas dukart per parą**	**Enoksaparinas nuo dviejų iki vieno karto per parą**	**Enoksaparinas nuo vieno iki dviejų kartų per parą**	**Enoksaparinas Daugiau nei vienas keitimas**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE pasikartojimas	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 %)
Didelis kraujavimas (mirtinas ir nemirtinas)	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 %)
Kliniškai reikšmingi nedideli kraujavimai	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 %)
Mirtis dėl visų priežasčių	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 %)
Mirtina PE arba su kraujavimu susijusi mirtis	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 %)
*Visi duomenys su 95 % PI							

Nestabiliosios krūtinės anginos ir miokardo infarkto be ST pakilimo gydymas

Didelio daugiacentrio tyrimo metu 3 171 pacientas, į jį įtrauktas krūtinės anginos arba miokardo infarkto be Q bangos ūminės fazės metu, buvo priskirtas atsitiktinėms imtims ir kartu su acetilsalicilo rūgštimi (kartą per parą vartojama 100–325 mg doze) kas 12 valandų po oda vartojo 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio enoksaparino natrio druskos dozę arba į veną vartojo nefrakcionuotą hepariną (dozė koreguota pagal DATL). Pacientai turėjo būti gydomi ligoninėje ne trumpiau kaip 2 dienas ir ne ilgiau kaip 8 dienas (iki klinikinės stabilizacijos, revaskuliarizacijos procedūros arba išleidimo iš ligoninės). Pacientai turėjo būti stebimi iki 30 dienų. Enoksaparino natrio druska, palyginti su

heparinu, reikšmingai sumažino kombinuotąją krūtinės anginos, miokardo infarkto ir mirties riziką, kuri 14-ąją dieną sumažėjo nuo 19,8 % iki 16,6 % (santykinės rizikos sumažėjimas 16,2 %). Toks kombinuotojo dažnio sumažėjimas išliko po 30 dienų (nuo 23,3 iki 19,8 %, santykinės rizikos sumažėjimas 15 %).
Reikšmingų sunkaus kraujavimo skirtumų nebuvo, tačiau kraujavimas injekcijos po oda vietoje buvo dažnesnis.

Ūminio miokardo infarkto su ST segmento pakilimu gydymas

Didelio daugiacentrio klinikinio tyrimo metu 20 479 ūminio STEMI ištikti pacientai, kuriuos buvo galima gydyti fibrinolitikais, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes ir buvo gydomi arba į veną suleidžiant vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę, iš karto po to po oda suleidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir po to kas 12 valandų po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, arba 48 valandas į veną vartojant nefrakcionuoto heparino (dozė buvo koreguojama pagal DATL). Be to, visi pacientai ne trumpiau kaip 30 dienų buvo gydomi acetilsalicilo rūgštimi. Enoksaparino natrio druskos dozavimas keistas pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir senyviems (75 metų ir vyresniems) pacientams. Enoksaparino natrio druskos injekcijos po oda buvo tęsiamos ne ilgiau kaip aštuonias dienas arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvykdavo anksčiau).
4 716 pacientų buvo atlikta perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI) (kartu su koduotu tiriamuoju vaistiniu preparatu papildomai skiriant antitrombozinį vaistinį preparatą). Vadinasi, enoksaparino natrio druskos vartojusiems pacientams PVAI buvo atliekama vartojant enoksaparino natrio druskos (nekeičiant gydymo) schema, patvirtinta ankstesnių tyrimų metu t. y. jeigu paskutinė dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus mažiau kaip 8 valandoms, papildomos dozės neleista, o jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną leista smūginė 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė.
Vartojant enoksaparino natrio druską, palyginti su nefrakcionuotu heparinu, reikšmingai sumažėjo pagrindinės kombinuotosios vertinamosios baigties (mirties nuo bet kokios priežasties arba pakartotinio miokardo infarkto) dažnis per pirmąsias 30 dienų po atsitiktinių imčių sudarymo (9,9 % enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 12,0 % nefrakcionuoto heparino grupėje), santykinė rizika sumažėjo 17 % ($p < 0,001$).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis, vertinant pagal veiksmingumo baigčių dažnį, pasireiškė po 48 valandų, kai 35 % sumažėjo pakartotinio miokardo infarkto santykinė rizika, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu ($p < 0,001$).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai buvo stabilus visose pagrindiniuose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytus pagal amžių, lytį, miokardo infarkto lokalizaciją, esantį ar nesantį cukrinį diabetą, buvusį ar nebuvusį ankstesnį miokardo infarktą, vartoto fibrinolitiko tipą ir laiką iki gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu.
Enoksaparino natrio druskos poveikis, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu, buvo statistiškai reikšmingai geresnis pacientams, kuriems perkutaninė vainikinių arterijų intervencija buvo atlikta per 30 dienų nuo atsitiktinių imčių sudarymo (santykinė rizika sumažėjo 23 %), ir pacientams, kuriems buvo skirtas tik gydymas vaistiniais preparatais (santykinė rizika sumažėjo 15 %, $p = 0,27$, vertinant sąveiką).
30-ąją dieną kombinuotosios vertinamosios baigties, t. y. mirties, pakartotinio miokardo infarkto ar intrakranijinio kraujavimo (bendrojo palankaus klinikinio poveikio vertinimas) dažnis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis ($p < 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (10,1 %), palyginti su heparino grupe (12,2 %), santykinė rizika sumažėjo 17 % gydymo enoksaparino natrio druska naudai.
Sunkaus kraujavimo dažnis 30-ąją dieną buvo reikšmingai didesnis ($p < 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (2,1 %), palyginti su heparino grupe (1,4 %). Kraujavimas iš virškinimo trakto dažniau pasireiškė enoksaparino natrio druskos grupėje (0,5 %), palyginti su heparino grupe (0,1 %), o intrakranijinio kraujavimo dažnis abiejose grupėse buvo panašus (0,8 % enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 0,7 % heparino grupėje).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai pasireiškė per pirmąsias 30 dienų ir išliko 12 mėnesių stebėjimo laikotarpiu.

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, ciroze sergantiems pacientams (B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) enoksaparino natrio druskos 4 000 TV (40 mg) dozę vartoti vartų venos trombozės profilaktikai yra saugu ir veiksminga. Būtina pastebėti, kad mokslinėje literatūroje pateikiami tyrimai gali turėti trūkumų. Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi jiems didėja kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių), be to, formalių dozės nustatymo tyrimų su ciroze sergančiais pacientais (A, B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) neatlikta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendrosios savybės

Rekomenduojamomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai po vienkartinio ir kartotinio pavartojimo į poodį ir po vienkartinio pavartojimo į veną vertinti pagal anti-Xa (daugiausia) ir anti-IIa aktyvumo plazmoje kitimą. Enoksaparino natrio druskos anti-Xa ir anti-IIa farmakokinetinio poveikio rodmenys kiekybiškai vertinti patvirtintais amidolitiniais metodais.

Absorbcija

Absoliutus po oda suleistos enoksaparino natrio druskos biologinis prieinamumas, skaičiuojant pagal anti-Xa aktyvumą, yra artimas 100 %.

Gali būti vartojamos skirtingos dozės bei formos ir taikomos skirtingos dozavimo schemos. Maksimalus anti-Xa aktyvumas plazmoje atsiranda praėjus 3–5 valandoms po injekcijos po oda ir būna maždaug 0,2, 0,4, 1 ir 1,3 anti-Xa TV/ml, po oda suleidus atitinkamai vieną 2 000 TV, 4 000 TV, 100 TV/kg kūno svorio ir 150 TV/kg kūno svorio (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg kūno svorio ir 1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Į veną suleidus smūginę 3 000 TV (30 mg) dozę ir po to iš karto pradedant po oda kas 12 valandų leisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozes, pradinis maksimalus anti-Xa aktyvumas būna 1,16 TV/ml (n = 16) ir vidutinė ekspozicija atitinka 88 % pusiausvyrinio lygio. Pusiausvyrinė koncentracija pasiekiama antrąją gydymo dieną.

Sveikiems savanoriams kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) ir 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozes, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo 2-ąją dieną ir vidutinis ekspozicijos santykis buvo maždaug 15 % didesnis nei būna po vienos dozės pavartojimo. Kartotinai du kartus per parą po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo laikotarpiu nuo 3 iki 4 dienos, vidutinė ekspozicija buvo maždaug 65 % didesnė nei būna po vienos dozės pavartojimo, vidutinis didžiausias ir mažiausias anti-Xa aktyvumas buvo atitinkamai maždaug 1,2 ir 0,52 TV/ml.

Injekcijos tūris ir didesnė kaip 100–200 mg/ml vaistinio preparato koncentracija įtakos farmakokinetikos parametrams sveikų savanorių organizme nedarė.
Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetika vartojant rekomenduojamas dozes yra tiesinė.
Farmakokinetiniai parametrai to paties paciento organizme ir skirtingų pacientų organizmuose svyruoja nedaug. Po oda leidžiant kartonines dozes, kaupimosi nebūna.

Suleidus enoksaparino natrio druskos po oda, anti-IIa aktyvumas plazmoje būna maždaug dešimt kartų mažesnis nei anti-Xa aktyvumas. Vidutinis didžiausias anti-IIa aktyvumas pasiekiamas po injekcijos po oda praėjus maždaug 3–4 valandoms ir būna 0,13 TV/ml ir 0,19 TV/ml, atitinkamai kartotinai du kartus per parą vartojant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir kartą per parą vartojant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Pasiskirstymas

Enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumo tariamasis pasiskirstymo tūris yra panašus į kraujo tūrį (maždaug 4,3 litro).

Biotransformacija

Daugiausia enoksaparino natrio druskos metabolizuojama kepenyse vykstant desulfacijai ir (arba) depolimerizacijai ir susidarant mažesnės molekulinės masės junginiams, kurių biologinis aktyvumas yra gerokai mažesnis.

Eliminacija

Enoksaparino natrio druskos klirensas yra mažas: į veną per 6 valandas suleidus 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę, vidutinis anti-Xa plazmos klirensas būna 0,74 l/val. Eliminacija yra vienfazė, pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 5 valandos po oda suleidus vienkartinę dozę ir 7 valandos vartojant kartotines dozes.
Maždaug 10 % veiklių fragmentų pašalinama per inkstus. Iš viso veiklių ir neveiklių fragmentų forma per inkstus pašalinama 40 % pavartotos dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės
Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, enoksaparino natrio druskos kinetikos pobūdis senyvų pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali, organizme nesiskiria nuo pobūdžio jaunesnių pacientų organizme. Vis dėlto senstant inkstų funkcija silpnėja, todėl senyvų pacientų organizme enoksaparino natrio druskos eliminacija gali būti lėtesnė (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija
Tyrimo, kuriame dalyvavę progresavusia ciroze sergantys pacientai buvo gydomi kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, metu maksimalaus anti-Xa aktyvumo sumažėjimas buvo susijęs su kepenų funkcijos sutrikimo pasunkėjimu (vertinant pagal *Child-Pugh* skalę). Toks pablogėjimas daugiausia buvo susijęs su ATIII kiekio sumažėjimu, sukeltu ATIII sintezės sumažėjimu pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme.

Sutrikusi inkstų funkcija
Nustatyta tiesinė priklausomybė tarp anti-Xa plazmos klirenso ir kreatinino klirenso esant pusiausvyrinei koncentracijai, tai rodo enoksaparino natrio druskos klirenso mažėjimą silpnėjant inkstų funkcijai. Jeigu yra lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, anti-Xa ekspozicija, apskaičiuota pagal plotą po koncentracijos kreive (AUC), esant pusiauvyrinei koncentracijai, nežymiai padidėja. Jeigu yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, AUC (esant pusiauvyrinei koncentracijai) padidėja reikšmingai (vidutiniškai 65 %) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Hemodializė
Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai yra panašūs į nustatytus kontrolinėje populiacijoje, tačiau po vienkartinės 25 TV, 50 TV ar 100 TV/kg kūno svorio (0,25 mg, 0,50 mg ar 1 mg/kg kūno svorio) dozės suleidimo į veną AUC buvo du kartus didesnis, palyginti su kontroliniais rodmenimis.

Kūno svoris
Nutukusiems sveikiems savanoriams (KMI – 30–48 kg/m^2) kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę, nustatytas nežymiai didesnis vidutinis anti-Xa aktyvumo AUC (esant pusiausvyrinei koncentracijai), palyginti su nenutukusiais kontrolinės grupės asmenims, tačiau didžiausias anti-Xa aktyvumas plazmoje nepadidėjo. Vaistinį preparatą leidžiant po oda nutukusiems pacientams, pagal kūno svorį koreguotas klirensas būna mažesnis.

Po oda leidžiant pagal kūno svorį nekoreguotą enoksaparino natrio druskos dozę, po vienkartinės 4 000 TV (40 mg) dozės pavartojimo po oda anti-Xa ekspozicija buvo 52 % didesnė mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir 27 % didesnė mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg), palyginti su normalaus kūno svorio kontrolinių tiriamųjų rodmenimis (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetinė sąveika

Farmakokinetinės sąveikos tarp kartu vartojamų enoksaparino natrio druskos ir trombolitikų nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

13 savaičių trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei šunimis (po oda buvo leidžiama 15 mg/kg kūno svorio paros dozė) ir 26 savaites trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei beždžionėmis (po oda bei į veną buvo leidžiama 10 mg/kg kūno svorio paros dozė) metu enoksaparino natrio druskos nepageidaujamų reakcijų, išskyrus koaguliacijos slopinimą, nepasireiškė.

Enoksaparino natrio druska nesukėlė mutageninio poveikio tyrimų *in vitro* (įskaitant Ames tyrimą ir pelių limfominių ląstelių mutacijos perdavimo tyrimą) metu bei klastogeninio poveikio žmonių limfocitų chromosomų aberacijos tyrimo *in vitro* ir žiurkių kaulų čiulpų chromosomų aberacijos tyrimo *in vivo* metu.

Tyrimų su vaikingomis žiurkių ir triušių patelėmis metu po oda leidžiama iki 30 mg/kg kūno svorio enoksaparino natrio druskos paros dozė teratogeninio poveikio ar toksinio poveikio vaisiui nesukėlė. Po oda vartota enoksaparino natrio druska (paros dozės iki 20 mg/kg kūno svorio) poveikio žiurkių patinų bei patelių vaisingumui bei dauginimosi funkcijai nesukėlė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Benzilo alkoholis
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Injekcija po oda

Inhixa negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

Smūginė injekcija (boliusas) į veną (tik ūminio MISSTP atvejais)

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Po pirmo atidarymo

Preparatas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 28 dienas laikant 25 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu atidarius vaistinį preparatą galima laikyti ne ilgiau kaip 28 dienas žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Už kitas vartojimo trukmes ir sąlygas yra atsakingas naudotojas.

Praskiedus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės injekciniu tirpalu.

Preparatas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 8 valandas laikant 25 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu, jeigu skiedimo metodas neužkerta kelio mikrobiologinės taršos rizikai, vaistinį preparatą reikia nedelsiant suvartoti. Jeigu nedelsiant nesuvartojamas, už vartojimo trukmę ir sąlygas yra atsakingas naudotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.
Pirmą kartą atidaryto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

5 ml tirpalo skaidriame bespalviame I tipo stiklo flakone, uždarytame guminiu injekciniu kamščiu ir pilkos spalvos aliuminio ir plastiko dangteliu kartono dėžutėje.

Pakuotėje yra 5 flakonai, kuriuose yra po 5 ml preparato.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Enoksaparino natrio druską galima saugiai vartoti su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu (žr. 4.2 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1132/072

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2016 m. rugsėjo 15 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2021 rugpjūčio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 100 000 TV (1000 mg)/10 ml injekcinis tirpalas daugiadozėje talpyklėje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 100 000 anti-Xa TV (atitinkamai 1000 mg) enoksaparino natrio druskos (*enoxaparinum natricum)* 10,0 ml injekcinio vandens.

Kiekviename ml yra 10 000 TV (100 mg) enoksaparino natrio druskos.

Enoksaparino natrio druska yra biologinė medžiaga, gaminama atliekant iš kiaulių žarnų gleivinės gauto heparino benzilo esterio šarminę depolimerizaciją.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Benzilo alkoholis (150 mg / 10,0 ml)

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.4 Terapinės indikacijos

Inhixa skirtas vartoti suaugusiesiems toliau nurodytais atvejais.

- Venų tromboembolijos profilaktikai vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams, ypač jeigu atliekamos ortopedinės arba bendrosios chirurgijos, įskaitant onkologinę, operacijos.
- Venų tromboembolijos profilaktikai terapiniams pacientams, kurie serga ūmine liga (pvz., ūminiu širdies nepakankamumu, ūminiu kvėpavimo nepakankamumu, sunkia infekcine arba reumatine liga), jeigu gebėjimas judėti yra apribotas ir yra padidėjusi venų tromboembolijos (VTE) rizika.
- Giliųjų venų trombozei (GVT) ir plaučių embolijai (PE) gydyti, išskyrus atvejus, kai tikėtina, kad PE gydyti prireiks trombolizinės terapijos arba chirurginio gydymo.
- Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinis gydymas ir jų pasikartojimo prevencija aktyviu vėžiu sergantiems pacientams.
- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu.
- Esant ūminiam koronariniam sindromui:
  - nestabiliajai krūtinės anginai ir miokardo infarktui be ST segmento pakilimo (*non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) gydyti, derinyje su per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi;
  - ūminiam miokardo infarktui su ST segmento pakilimu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) gydyti, įskaitant pacientus, kurie bus gydomi tik vaistiniais preparatais ar kuriems vėliau bus atliekama perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Venų tromboembolijos profilaktika vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams
Individualią tromboembolijos riziką galima nustatyti naudojant validuotą rizikos stratifikavimo modelį.

- Pacientams, kuriems yra vidutinė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 2 000 TV (20 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą. Įrodyta, kad gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze pradėjimas prieš operaciją (iki operacijos likus 2 valandoms) yra veiksmingas ir saugus, atliekant vidutinės rizikos operaciją.
  Vidutinės rizikos pacientams gydymą enoksaparino natrio druska reikia tęsti ne trumpiau kaip 7–10 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Profilaktiką reikia tęsti tol, kol paciento gebėjimas judėti nebebus reikšmingai sumažėjęs.
- Pacientams, kuriems yra didelė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą, gydymą rekomenduojama pradėti likus 12 valandų iki operacijos. Jeigu profilaktiką reikia pradėti anksčiau nei likus 12 valandų iki operacijos (pvz., didelės rizikos pacientams, laukiantiems atidėtos ortopedinės operacijos), paskutinė injekcija turi būti atlikta likus ne daugiau kaip 12 valandų iki operacijos, profilaktika turi būti pratęsta po operacijos praėjus 12 valandų.
  - Jeigu atliekama didelė ortopedinė operacija, rekomenduojama ilgesnė trombozės profilaktika iki 5 savaičių.
  - Jeigu atliekama pilvo ar dubens srities onkologinė operacija, pacientams, kuriems yra didelė venų tromboembolijos (VTE) rizika, rekomenduojama pailginta trombozės profilaktika iki 4 savaičių.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams pacientams
Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą.
Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas mažiausiai 6–14 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Ilgesnio kaip 14 dienų gydymo nauda nenustatyta.

GVT ir PE gydymas
Enoksaparino natrio druska gali būti leidžiama po oda kartą per parą (150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio)) arba du kartus per parą (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio)). Dozavimo schemą gydytojas turi pasirinkti remdamasis individualiu vertinimu, įskaitant tromboembolijos rizikos ir kraujavimo rizikos įvertinimą. 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozė, vartojama kartą per parą, skiriama pacientams, kuriems nėra komplikacijų ir kuriems VTE pasikartojimo rizika yra maža. Du kartus per parą vartojama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė yra skiriama visiems kitiems pacientams, pvz., nutukusiems, sergantiems simptomine PE, vėžiu, pasikartojančia VTE arba proksimaline (klubinės venos [*v. iliaca*]) tromboze.

Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas vidutiniškai 10 dienų. Kai reikia, turi būti pradedami vartoti geriamieji antikoaguliantai (žr. „Gydymo enoksaparino natrio druskos ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą“ 4.2 skyriaus pabaigoje).

Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinio gydymo ir jų pasikartojimo prevencijos pacientams, sergantiems aktyviu vėžiu atveju, gydytojai turi atidžiai įvertinti kiekvieno paciento individualią tromboembolijos ir kraujavimo riziką.
Rekomenduojama dozė yra 100 TV/kg (1 mg/kg), suleidžiama po oda du kartus per parą 5-10 dienų, po to iki 6 mėnesių po 150 TV/kg (1,5 mg/kg) vieną kartą per parą suleidžiama po oda. Nuolatinio gydymo antikoaguliantais naudą reikia iš naujo įvertinta po 6 gydymo mėnesių.

Trombų susidarymo profilaktika hemodializės metu
Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio).
Jeigu yra didelė kraujavimo rizika, dozę reikia mažinti iki 50 TV/kg (0,5 mg/kg), jeigu yra dviguba kraujagyslinė prieiga, arba iki 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio), jeigu yra viena kraujagyslinė prieiga.

Hemodializės metu enoksaparino natrio druską reikia leisti į arterinę apytakos atšaką dializės pradžioje. Tokios dozės poveikio paprastai pakanka 4 valandų procedūrai, tačiau jeigu randama fibrino žiedų, pvz., kai dializė užtrunka ilgiau nei įprasta, galima suleisti papildomą 50–100 TV/kg kūno svorio (0,5–1 mg/kg kūno svorio) dozę.

Duomenų apie enoksaparino natrio druskos vartojimą gydymui arba profilaktikai hemodializės metu nėra.

Ūminis koronarinis sindromas: nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI bei ūminio STEMI gydymas

- Gydant nestabiliąją krūtinės anginą ir NSTEMI rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio), ji leidžiama po oda kas 12 valandų, kartu skiriant ir antitrombocitinį gydymą. Gydymą būtina tęsti ne mažiau kaip 2 dienas ir iki tol, kol stabilizuosis klinikinė būklė, įprastinė gydymo trukmė yra 2–8 dienos.
  Acetilsalicilo rūgštį rekomenduojama vartoti visiems pacientams, jeigu nėra kontraindikacijų; pradinė įsotinamoji dozė yra 150–300 mg (acetilsalicilo rūgštimi negydytiems pacientams), palaikomoji ilgai vartojama paros dozė yra 75–325 mg, neatsižvelgiant į gydymo strategiją.

- Gydant ūminį STEMI rekomenduojama į veną suleisti vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę ir po oda suleisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę. Po to kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 10 000 TV (100 mg)). Kartu būtina skirti tinkamą antitrombocitinį gydymą, pvz., per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi (po 75–325 mg kartą per parą), jeigu nėra kontraindikacijų. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 8 dienos arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvyks anksčiau). Jeigu kartu vartojama trombolitikų (fibrinui specifinių ar nespecifinių), enoksaparino natrio druską reikia suleisti laikotarpiu 15 minučių iki ir 30 minučių po gydymo fibrinolitikais pradžios.
  - Apie dozavimą ≥ 75 metų pacientams žr. poskyrį „Senyviems pacientams“.
  - Jeigu pacientams, kuriems atliekama PVAI, paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda buvo suleista likus mažiau kaip 8 valandoms iki baliono išpūtimo, papildomos dozės leisti nereikia. Jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną reikia suleisti smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija
Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti.
Duomenų nėra.

Senyviems pacientams
Visoms indikacijoms, išskyrus STEMI, dozės senyviems pacientams mažinti nereikia, nebent yra sutrikusi inkstų funkcija (žr. toliau esantį poskyrį „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyrių).
Gydant ūminį STEMI, senyviems ≥ 75 metų pacientams negalima leisti pradinės smūginės dozės į veną. Iš pradžių kas 12 valandų po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 7 500 TV (75 mg), vėliau po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė). Informacijos apie dozavimą senyviems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pateikiama toliau esančiame poskyryje „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyriuje.

Sutrikusi kepenų funkcija
Duomenų apie pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra nedaug (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius), todėl gydant tokius pacientus būtinas atsargumas (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)
Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas

Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.

Dozavimo lentelė pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–30 ml/min.).

Indikacija	Dozavimo schema
Venų tromboembolijos profilaktika	2 000 TV (20 mg) po oda kartą per parą
GVT ir PE gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Ūminio STEMI gydymas (jaunesniems kaip 75 metų pacientams)	1 x 3 000 TV (30 mg) smūginė dozė į veną ir 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas
Ūminio STEMI gydymas (vyresniems kaip 75 metų pacientams)	Smūginė dozė į veną neleidžiama, 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas

Rekomenduojamas dozės koregavimas netaikomas hemodializės indikacijai.

Vidutinio sunkumo ir lengvas inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) ir lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama, tačiau patariama atidžiai stebėti klinikinę būklę.

Inhixa sudėtyje yra benzilo alkoholio, todėl jo negalima vartoti naujagimiams ir neišnešiotiems naujagimiams (žr. 4.3 skyrių).

Vartojimo metodas

Inhixa nėra skirtas leisti į raumenis, todėl neturėtų būti vartojamas šiuo būdu.

Venų tromboembolijos profilaktikai po operacijos, GVT ir PE gydymui, išplėstiniam GVT ir PE gydymui aktyviu vėžiu sergantiems pacientams, nestabiliosios krūtinės anginos bei NSTEMI gydymui enoksaparino natrio druska turi būti leidžiama po oda.

- Ūminio STEMI gydymas pradedamas viena smūgine į veną suleidžiama doze, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.
- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu enoksaparino natrio druskos leidžiama į dializės apytakos arterinę atšaką.

Jeigu naudojami daugiadoziai flakonai, siekiant užtikrinti tikslaus vaistinio preparato kiekio įtraukimą, rekomenduojama naudoti tuberkulino arba ekvivalentiškus švirkštus.

Injekcijos po oda metodas

Injekciją geriausia atlikti gulinčiam pacientui. Enoksaparino natrio druska leidžiama giliai po oda.

Naudojant užpildytus švirkštus, prieš injekciją oro burbuliukų išstumti iš švirkšto nereikia, kad nebūtų prarasta vaistinio preparato. Jeigu injekuojamą vaistinio preparato kiekį reikia koreguoti pagal

paciento kūno svorį, reikia naudoti graduotus užpildytus švirkštus ir perteklių išstumti prieš suleidžiant vaistinį preparatą. Kai kuriais atvejais tikslios dozės dėl švirkšto gradavimo pasiekti neįmanoma, todėl tokiais atvejais tūrį reikia suapvalinti iki artimiausios gradavimo padalos.

Reikia leisti pakaitomis į kairiąją ir dešiniąją priekinę arba užpakalinę šoninę pilvo sienos sritį.

Visą adatą reikia statmenai įsmeigti į švelniai nykščiu ir smiliumi suimtą odos klostę. Odos klostės negalima atleisti tol, kol injekcija nebus užbaigta. Po vaistinio preparato suleidimo injekcijos vietos trinti negalima.

Intraveninė (smūginės dozės) injekcija (tik ūminio STEMI indikacijai)

Ūminio STEMI gydymas pradedamas vienos smūginės dozės injekcija į veną, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.
Injekcijai į veną galima naudoti daugiadozį flakoną arba užpildytą švirkštą.
Enoksaparino natrio druską reikia leisti per intraveninę sistemą. Jos negalima maišyti ar vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais. Siekiant išvengti galimo enoksaparino natrio druskos susimaišymo su kitais vaistiniais preparatais, pasirinktą intraveninę sistemą būtina praplauti pakankamu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio tirpalo ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje kiekiu prieš enoksaparino natrio druskos smūginės dozės leidimą į veną ir po to, kad būtų išvalyta vaistinio preparato leidimo jungtis. Enoksaparino natrio druską galima saugiai vartoti kartu su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuziniu tirpalu ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu.

Pradinė smūginė 3 000 TV (30 mg) dozė
Pradinei smūginei 3 000 TV (30 mg) dozei suleisti reikia naudoti enoksaparino natrio druskos graduotą užpildytą švirkštą: reikia išstumti perteklinį tūrį, kad švirkšte liktų tik 3 000 TV (30 mg). Tada 3 000 TV (30 mg) dozę galima tiesiogiai leisti į intraveninę sistemą.

Papildoma smūginė dozė PVAI atveju, jeigu paskutinė dozė po oda suleista likus daugiau nei 8 valandoms iki baliono išpūtimo
Jeigu pacientui atliekama PVAI ir paskutinė dozė po oda buvo suleista likus daugiau nei 8 valandoms iki baliono išpūtimo, reikia į veną suleisti papildomą smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) dozę.

Siekiant užtikrinti, kad būtų suleistas tikslus mažas tūris, vaistinį preparatą rekomenduojama atskiesti iki 300 TV/ml (3 mg/ml).
Norint gauti 300 TV/ml (3 mg/ml) tirpalą, naudojant 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos užpildytą švirkštą, rekomenduojama naudoti 50 ml infuzijų maišelį (t. y. natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinį tirpalą ar 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalą), kaip nurodyta toliau.
Švirkštu iš infuzijų maišelio ištraukiama 30 ml skysčio ir jis išpilamas. Visas 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos užpildyto švirkšto turinys suleidžiamas į maišelyje likusius 20 ml. Maišelio turinys švelniai sumaišomas. Švirkštu įtraukiamas reikiamas praskiesto tirpalo tūris ir suleidžiamas į intraveninę sistemą.

Pabaigus skiedimą, tūrį, kurį reikia injekuoti, galima apskaičiuoti pagal formulę [praskiesto tirpalo tūris (ml) = paciento kūno svoris (kg) x 0,1] arba naudojant toliau esančią lentelę. Praskiestą tirpalą rekomenduojama paruošti prieš pat vartojimą.

Per intraveninę sistemą suleidžiamas tūris po skiedimo užbaigimo, esant 300 TV (3 mg)/ml koncentracijai

Kūno svoris	**Reikiama dozė 30 TV/kg (0,3 mg/kg)**		**Injekuojamas tūris, kai praskiesta iki galutinės 300 TV (3 mg)/ml koncentracijos**
[kg]	**TV**	**[mg]**	**[ml]**
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injekcija į arterinę atšaką

Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu vaistinis preparatas leidžiamas į dializės apytakos arterinę atšaką.

Gydymo enoksaparino natrio druska ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą

Gydymo enoksaparino natrio druska ir vitamino K antagonistais (VKA) keitimas vienas į kitą
Būtina sustiprinti klinikinės būklės ir laboratorinių tyrimų rodmenų [protrombino laiko, išreikšto kaip tarptautinis normalizuotas santykis (TNS)] stebėjimą, kad būtų stebimas VKA poveikis.
Maksimalus VKA poveikis pasireiškia po tam tikro laikotarpio, todėl gydymą stabilia enoksaparino natrio druskos doze būtina tęsti pakankamą laikotarpį, kol TNS taps palaikomas norimose terapinėse ribose (tai turi būti patvirtinta dviem iš eilės atliktais tyrimais).
VKA vartojantiems pacientams jų vartojimą reikia nutraukti ir pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę suleisti po to, kai TNS tampa mažesnis nei terapinė riba.

Gydymo enoksaparino natrio druska ir tiesioginiais geriamaisiais antikoaguliantais (TGA) keitimas vienas į kitą
Enoksaparino natrio druska gydomiems pacientams jo vartojimą nutraukti ir pradėti vartoti TGA reikia likus 0–2 valandoms iki laiko, kai reikia suleisti kitą enoksaparino natrio druskos dozę (reikia remtis TGA preparato charakteristikų santrauka).
TGA gydomiems pacientams pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę reikia suleisti tuo metu, kai reikia vartoti kitą TGA dozę.

Vartojimas atliekant spinalinę ir epidurinę anesteziją ar juosmeninę punkciją

Jeigu gydytojas nusprendžia suleisti antikoaguliantą, kai atliekama epidurinė ar spinalinė anestezija arba juosmeninė punkcija, rekomenduojama atidžiai stebėti neurologinę būklę, kadangi yra hematomos nugaros smegenyse ir (ar) smegenų kamiene susidarymo rizika (žr. 4.4 skyrių).

- *Dozės, vartojamos profilaktikai*
  Būtinas mažiausiai 12 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos profilaktinės dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo.
  Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 12 valandų pertrauka.
  Jeigu kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., reikia apsvarstyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 24 valandų reikalingumą.
  Pradėti gydymą 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze likus 2 valandoms iki operacijos yra nesuderinama su neuroaksialine anestezija.
- *Dozės, vartojamos gydymui*
  Būtinas mažiausiai 24 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos gydomosios dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).
  Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 24 valandų pertrauka.
  Jeigu kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., reikia apsvarstyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 48 valandų reikalingumą.
  Pacientams, kurie enoksaparino natrio druskos vartoja du kartus per parą (t. y. po 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą arba 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) turi praleisti antrą enoksaparino natrio druskos dozę, kad būtų pakankama pertrauka prieš kateterio įkišimą ar ištraukimą.

Anti-Xa faktoriaus koncentracija šiais laiko taškais išlieka išmatuojama ir garantijų, kad, kateterį įkišus ar ištraukus po nurodyto laikotarpio, neatsiras hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, nėra.
Panašiai rekomenduojama enoksaparino natrio druskos nevartoti mažiausiai 4 valandas po spinalinės ar epidurinės punkcijos arba kateterio ištraukimo. Toks laikotarpis turi būti paremtas naudos ir rizikos įvertinimu, atsižvelgiant ir į trombozės riziką, ir į kraujavimo, susijusio su procedūra bei paciento rizikos veiksniais, riziką.

4.3 Kontraindikacijos

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti toliau išvardytais atvejais.

- Padidėjęs jautrumas enoksaparino natrio druskai, heparinui ar jo dariniams, įskaitant mažos molekulinės masės heparinus (MMMH), benzilo alkoholiui arba bet kuriai kitai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvusi su imuniniais mechanizmais susijusi heparino sukelta trombocitopenija (HST) arba antikūnų buvimas kraujyje (taip pat žr. 4.4 skyrių).
- Aktyvus kliniškai reikšmingas kraujavimas ir būklė, kai yra didelė kraujavimo rizika, įskaitant neseniai ištikusį hemoraginį insultą, virškinimo trakto opą, piktybinį naviką (jeigu yra didelė rizika, kad iš jo užkraujuos), neseniai atliktą galvos ar nugaros smegenų arba akių operaciją, patvirtintus ar įtariamus stemplės varikozinius mazgus, arterines-venines malformacijas, kraujagyslių aneurizmas arba sunkius nugaros ar galvos smegenų kraujagyslių sutrikimus.
- Spinalinė ar epidurinė arba regioninė anestezija, jeigu enoksaparino natrio druskos vartota gydomosiomis dozėmis paskutiniųjų 24 valandų laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių).

Kadangi sudėtyje yra benzilo alkoholio (žr. 6.1 skyrių), daugiadoziame flakone esančio enoksaparino natrio druskos negalima vartoti naujagimiams arba neišnešiotiems naujagimiams (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

MMMH yra biologiniai vaistiniai preparatai. Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Bendroji informacija

Enoksaparino natrio druskos negalima tiesiogiai (ta pačia doze vienetais) keisti į kitus MMMH, o jų − į enoksaparino natrio druską, kadangi skiriasi šių vaistinių preparatų gamybos procesas, molekulinė masė, specifinis anti-Xa ir anti-IIa aktyvumas, vienetai, dozė, klinikinis veiksmingumas ir saugumas. Dėl šių priežasčių skiriasi jų farmakokinetika ir su tuo susijęs biologinis aktyvumas (pvz., antitrombininis aktyvumas, sąveika su trombocitais). Dėl to būtina atkreipti ypatingą dėmesį į kiekvieno patentinio vaistinio preparato vartojimo instrukciją ir ją tiksliai vykdyti.

Buvusi HST (> 100 dienų laikotarpiu)

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti pacientams, kuriems paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvo su imuniniais mechanizmais susijusi HST arba kraujyje yra antikūnų (žr. 4.3 skyrių). Antikūnų kraujyje gali išlikti kelerius metus.
Enoksaparino natrio druskos būtina ypač atsargiai vartoti pacientams, kuriems buvo pasireiškusi heparino sukelta trombocitopenija (prieš > 100 dienų) ir kurių kraujyje nėra antikūnų. Tokiais atvejais sprendimas dėl enoksaparino natrio druskos vartojimo turi būti priimtas tik atidžiai įvertinus naudą ir riziką bei apsvarsčius gydymo ne heparino dariniais (pvz., danaparoido natrio druska ar lepirudinu) galimybę.

Trombocitų skaičiaus stebėjimas

Vėžiu sergančių pacientų, kurių trombocitų kiekis yra mažesnis nei 80 G/l, gydymo antikoaguliantais paskyrimą būtina apsvarstyti kiekvienu konkrečiu atveju ir rekomenduojama atidžiai stebėti tokius pacientus.

Vartojant MMMH, yra su antikūnais susijusios HST pasireiškimo rizika. Trombocitopenija paprastai pasireiškia laikotarpiu nuo 5 iki 21 enoksaparino natrio druskos vartojimo dienos.
HST rizika yra didesnė pooperaciniams pacientams, dažniausiai ji pasireiškia po širdies operacijų ir vėžiu sergantiems pacientams.
Dėl to trombocitų skaičių rekomenduojama tirti prieš pradedant gydymą enoksaparino natrio druska ir vėliau reguliariai jo metu.
Jeigu yra HST rodančių klinikinių simptomų (bet koks naujas arterijų ir (arba) venų tromboembolijos epizodas, bet koks skausmingas odos pažeidimas injekcijos vietoje, bet kokia alerginė ar anafilaktoidinė reakcija gydymo metu), būtina ištirti trombocitų skaičių. Pacientai turi žinoti, kad gali atsirasti tokių simptomų, ir tokiu atveju informuoti savo šeimos gydytoją.
Patvirtinus reikšmingą trombocitų skaičiaus sumažėjimą (30–50 %, palyginti su pradiniu rodmeniu), reikia nedelsiant nutraukti gydymą enoksaparino natrio druska ir pradėti taikyti kitą gydymą ne heparinų tipo antikoaguliantais.

Kraujavimas

Kaip ir vartojant kitų antikoaguliantų, kraujavimas gali prasidėti bet kurioje kūno vietoje. Prasidėjus kraujavimui, reikia išsiaiškinti jo vietą ir pradėti atitinkamai gydyti.
Enoksaparino natrio druskos, kaip ir bet kokio kito antikoagulianto, reikia vartoti atsargiai, kai yra būklė, kurios metu padidėja kraujavimo pavojus, pvz.:

- sutrikusi hemostazė;
- buvusi pepsinė opa;
- neseniai ištikęs išeminis insultas;
- sunki arterinė hipertenzija;
- neseniai pasireiškusi diabetinė retinopatija;
- neurochirurginė ar oftalmologinė operacija;
- kartu vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Laboratoriniai tyrimai

Vartojant dozes, skirtas venų tromboembolijos profilaktikai, enoksaparino natrio druska nedaro reikšmingos įtakos kraujavimo laikui ir bendrų kraujo krešėjimo tyrimų rodmenims bei neveikia trombocitų agregacijos ar fibrinogeno jungimosi prie trombocitų.
Vartojant didesnes dozes, gali pailgėti dalinis aktyvintasis tromboplastino laikas (DATL) ir aktyvintasis krešėjimo laikas (AKL). DATL ir AKL pailgėjimo ryšys su enoksaparino natrio druskos antitrombociniu poveikiu nėra tiesinis, todėl minėti tyrimai nėra tinkami ir patikimi enoksaparino natrio druskos poveikiui stebėti.

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija negali būti atliekamos 24 valandų laikotarpiu po terapinės enoksaparino natrio druskos dozės pavartojimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).
Aprašyta atvejų, kai pacientams, kuriems kartu buvo skiriama enoksaparino natrio druskos ir atliekama spinalinė ar epidurinė anestezija, atsirado hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, sukėlusi ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių. Tokie reiškiniai yra reti, kai kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) arba mažesnė enoksaparino natrio druskos dozė. Tokio poveikio rizika yra didesnė, jeigu naudojami pooperaciniai ilgalaikiai epiduriniai kateteriai, kartu vartojama kitų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų, pvz., nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU), atliekama traumuojanti ar kartotina epidurinė ar spinalinė punkcija arba pacientui jau buvo operuotas stuburas, arba jis yra deformuotas.

Jeigu sukeliama epidurinė ar spinalinė anestezija (analgezija) arba atliekama juosmeninė punkcija, norint sumažinti su enoksaparino natrio druskos vartojimu susijusio kraujavimo riziką, reikia atsižvelgti į enoksaparino natrio druskos farmakokinetiką (žr. 5.2 skyrių). Įkišti ir ištraukti epidurinį kateterį ar atlikti juosmeninę punkciją geriausiai tada, kai enoksaparino natrio druskos antikoaguliacinis poveikis yra silpnas; vis dėlto tikslus laikotarpis, per kurį antikoaguliacinis poveikis kiekvienam pacientui tampa pakankamai silpnas, nėra žinomas. Jeigu paciento kreatinino klirensas yra 15–30 ml/min., į tai būtina atsižvelgti, kadangi enoksaparino natrio druskos eliminacija gali pailgėti (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu gydytojas nusprendžia pacientui, kuriam sukeliama epidurinė arba spinalinė anestezija (analgezija) ar atliekama juosmeninė punkcija, skirti antikoaguliantų, būtina dažnai tirti, ar neatsiranda bet kokių neurologinių sutrikimų požymių ar simptomų, pvz., skausmo nugaros vidurinėje linijoje, sensorinio ir motorinio deficito (kojų tirpimo ar silpnumo), žarnyno ir (arba) šlapimo pūslės disfunkcijos. Pacientą reikia perspėti, kad, pastebėjęs bet kurį iš paminėtų požymių ar simptomų, jis nedelsdamas apie tai informuotų gydytoją. Įtarus, kad atsirado spinalinės hematomos požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nustatyti diagnozę ir pradėti gydymą; būtina apsvarstyti nugaros smegenų dekompresijos reikalingumą, nors toks gydymas gali ir nepadėti išvengti neurologinio pažeidimo ar jį pašalinti.

Odos nekrozė / odos vaskulitas

Gauta pranešimų apie odos nekrozę ir odos vaskulitą vartojant MMMH, tokiu atveju būtina nedelsiant nutraukti gydymą.

Perkutaninės vainikinių arterijų revaskuliarizacijos procedūros

Siekiant sumažinti kraujavimo riziką po kraujagyslių instrumentinių procedūrų gydant nestabiliąją krūtinės anginą, NSTEMI ir ūminį STEMI, reikia tiksliai laikytis rekomenduojamų pertraukų tarp enoksaparino natrio druskos dozių leidimo. Svarbu pasiekti, kad po PVAI nekraujuotų iš punkcijos vietos. Jeigu naudojama punkcijos vietą užsandarinanti priemonė, įmovą galima ištraukti iš karto. Jeigu punkcijos vieta užspaudžiama rankiniu būdu, įmovą galima pašalinti praėjus 6 valandoms nuo paskutinės enoksaparino natrio druskos injekcijos į veną ar po oda. Jeigu gydymas enoksaparino natrio druska tęsiamas įmovą ištraukus, kita enoksaparino natrio druskos dozė leidžiama ne anksčiau kaip po

6–8 valandų. Reikia stebėti, ar nėra kraujavimo arba hematomos susidarymo požymių procedūros vietoje.

Ūminis infekcinis endokarditas

Heparino paprastai nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie serga ūminiu infekciniu endokarditu, kadangi kyla kraujavimo į smegenis rizika. Jeigu manoma, kad toks gydymas neabejotinai būtinas, sprendimą būtina priimti tik atidžiai įvertinus individualią naudą ir riziką.

Protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo trombozės profilaktikai tyrimų su pacientais, kuriems protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai, neatlikta. Buvo pavienių protezuotų širdies vožtuvų trombozės atvejų pacientams, kurie turėjo protezuotų mechaninių širdies vožtuvų ir trombozės profilaktikai vartojo enoksaparino natrio druskos. Tokių atvejų vertinimą apsunkina kiti buvę rizikos veiksniai, įskaitant kitas ligas, ir nepakankami klinikiniai duomenys. Kai kuriais iš šių atvejų pacientės buvo nėščios moterys ir trombozė sukėlė moters bei vaisiaus mirtį.

Nėščios moterys, turinčios protezuotų mechaninių širdies vožtuvų
Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo tromboembolijos profilaktikai tyrimų su nėščiomis moterimis, turinčiomis mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, neatlikta. Klinikinio tyrimo metu nėščios moterys, turinčios mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, vartojo enoksaparino natrio druskos (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) tromboembolijos profilaktikai. 2 iš 8 moterų susidarė kraujo krešulių, užkimšusių vožtuvus bei sukėlusių moters ir vaisiaus mirtį. Po enoksaparino natrio druskos pateikimo į rinką gauta pavienių pranešimų apie protezuotų mechaninių širdies vožtuvų trombozę nėščioms moterims, enoksaparino natrio druskos vartojusioms tromboembolijos profilaktikai. Tromboembolijos rizika gali būti didesnė nėščioms moterims, turinčioms protezuotų mechaninių širdies vožtuvų.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams, vartojantiems enoksaparino natrio druskos profilaktinėmis dozėmis, kraujavimo rizikos padidėjimo nepastebėta. Vis dėlto senyviems pacientams (ypač 80 metų ir vyresniems) didesnė kraujavimo komplikacijų pasireiškimo rizika gali būti vartojant terapines dozes. Rekomenduojamas atidus klinikinis stebėjimas, be to, reikia apsvarstyti dozės mažinimo galimybę vyresniems kaip 75 metų pacientams, gydomiems nuo STEMI (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

- Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, padidėja enoksaparino natrio druskos ekspozicija, todėl didėja kraujavimo rizika. Rekomenduojama atidžiai stebėti tokių pacientų klinikinę būklę, be to, galima apsvarstyti biologinio anti-Xa aktyvumo parametrų stebėjimo reikalingumą (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
- Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–30 ml/min.), enoksaparino natrio druskos ekspozicija reikšmingai padidėja, todėl rekomenduojama koreguoti profilaktikai ar gydymui vartojamas dozes (žr. 4.2 skyrių).
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) arba lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama.

Sutrikusi kepenų funkcija

Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi didėja kraujavimo rizika. Dozės koregavimas remiantis anti-Xa aktyvumo stebėjimu pacientams, kurie serga kepenų ciroze, nėra patikimas ir todėl nerekomenduojamas (žr. 5.2 skyrių).

Mažas kūno svoris

Nustatyta, kad profilaktinėmis pagal kūno svorį nekoreguotomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos ekspozicija mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg) būna didesnė, todėl gali padidėti kraujavimo rizika. Rekomenduojamas atidus klinikinis tokių pacientų stebėjimas (žr. 5.2 skyrių).

Nutukę pacientai

Nutukusiems pacientams yra didesnė tromboembolijos rizika. Profilaktinių dozių saugumas ir veiksmingumas nutukusiems pacientams (kūno masės indeksas > 30 kg/m²) nebuvo iki galo nustatyti ir bendros nuomonės dėl dozės koregavimo nėra. Tokie pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar neatsiranda tromboembolijos požymių ir simptomų.

Hiperkalemija

Heparinas gali slopinti aldosterono išsiskyrimą iš antinksčių ir dėl to sukelti hiperkalemiją (žr. 4.8 skyrių), ypač pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, lėtiniu inkstų nepakankamumu, kuriems prieš pradedant gydymą jau yra metabolinė acidozė arba kurie jau vartoja kalio kiekį didinančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių). Reikia reguliariai matuoti kalio kiekį plazmoje, ypač didesnės rizikos grupės pacientams.

Benzilo alkoholis

Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.
Benzilo alkoholio vartojimas į veną buvo susijęs su sunkiu nepageidaujamu poveikiu ir naujagimių mirtimi (žiobčiojimo sindromu, angl. *gasping syndrome*) (žr. 4.3 skyrių). Nėra žinomas minimalus benzilo alkoholio kiekis, nuo kurio gali pasireikšti toksiškumas. Benzilo alkoholis dėl padidėjusios kaupimosi rizikos taip pat gali sukelti toksines reakcijas kūdikiams ir vaikams iki 3 metų.
Didelį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra benzilo alkoholio, kiekį dėl benzilo alkoholio kaupimosi rizikos ir jo toksiškumo (metabolinės acidozės) vartoti reikia atsargiai ir tik jei reikalinga kepenų ar inkstų sutrikimų turintiems pacientams ar nėščioms moterims.

Natris

Šio vaistinio preparato rekomenduojamos dozės intervale yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė

Buvo pranešta apie su gydymu enoksaparinu susijusią ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP), kurios dažnis nežinomas. Išrašant receptą pacientus reikia informuoti apie požymius bei simptomus ir atidžiai stebėti, ar nepasireiškė odos reakcijų. Jei pasireiškia tas reakcijas leidžiančių įtarti požymių ir simptomų, enoksaparino vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti alternatyvų gydymą (pagal aplinkybes).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu nerekomenduojama

Hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai (žr. 4.4 skyrių)

Tam tikrų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų vartojimą rekomenduojama nutraukti prieš gydymo enoksaparino natrio druska pradžią, nebent jeigu yra neabejotinų jų vartojimo tęsimo indikacijų. Jeigu toks kombinuotasis gydymas būtinas, enoksaparino natrio druską reikia vartoti atidžiai stebint paciento klinikinę būklę bei atitinkamus laboratorinius rodmenis. Tokie vaistiniai preparatai yra:

- sisteminio poveikio salicilatai, acetilsalicilo rūgštis uždegimą malšinančiomis dozėmis ir NVNU, įskaitant ketoroloaką;
- kiti trombolitikai (pvz., alteplazė, reteplazė, streptokinazė, tenekteplazė, urokinazė) ir antikoaguliantai (žr. 4.2 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu reikia atsargiai

Toliau išvardytų vaistinių preparatų kartu su enoksaparino natrio druska galima vartoti atsargiai.

- *Kiti hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai, pvz.:*
  - trombocitų agregacijos inhibitoriai, įskaitant antiagregacinėmis (kardioprotekcinėmis) dozėmis vartojamą acetilsalicilo rūgštį, klopidogrelį, tiklopidiną ir glikoproteino IIb/IIIa antagonistus, skirtus vartoti nuo ūminio koronarinio sindromo, nes yra kraujavimo rizika;
  - dekstranas 40;
  - sisteminio poveikio gliukokortikoidai.

- *Kalio kiekį didinantys vaistiniai preparatai*

Kalio kiekį serume didinančių vaistinių preparatų vartoti kartu su enoksaparino natrio druska galima, tačiau būtina atidžiai stebėti klinikinę būklę ir laboratorinius rodmenis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra duomenų apie tai, kad antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą vartojamas enoksaparinas prasiskverbtų per moters placentą. Tokios informacijos apie pirmąjį nėštumo trimestrą nėra.
Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio toksinio poveikio vaisiui ar teratogeninio poveikio (žr. 5.3 skyrių). Tyrimai su gyvūnais parodė, kad per placentą prasiskverbia minimalus enoksaparino kiekis.
Nėštumo laikotarpiu enoksaparino natrio druskos galima vartoti tik tada, kai gydytojas nusprendžia, kad tai neabejotinai būtina.
Nėščias enoksaparino natrio druska gydomas moteris reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda kraujavimo arba per stipraus antikoaguliacinio poveikio požymių, ir įspėti apie kraujavimo riziką. Turimi duomenys rodo, kad nėra įrodymų, jog padidėja kraujavimo, trombocitopenijos ar osteoporozės rizika, palyginti su būnančia moterims, kurios nėra nėščios, išskyrus nėščias moteris, kurioms yra protezuotų širdies vožtuvų (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu planuojama epidurinė anestezija, prieš tai rekomenduojama nutraukti enoksaparino natrio druskos vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

Kadangi benzilo alkoholis gali prasiskverbti pro placentą, rekomenduojama vartoti vaistini preparatą be benzilo alkoholio.

Žindymas

Nežinoma, ar nepakitusio enoksaparino išsiskiria į motinos pieną. Į žindančių žiurkių pieną pateko labai nedaug enoksaparino ar jo metabolitų.
Per burną pavartotos enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina. *Inhixa* gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie enoksaparino natrio druskos poveikį vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enoksaparino natrio druska gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Enoksaparino natrio druskos poveikis vertintas atlikus klinikinius tyrimus, kurių metu enoksaparino natrio druskos vartojo daugiau kaip 15 000 pacientų. Iš jų 1 776 pacientai, kuriems buvo tromboembolinių komplikacijų rizika, vaistinio preparato vartojo GVT profilaktikai po ortopedinių ar pilvo operacijų, 1 169 terapiniai pacientai, kurie sirgo ūmine terapine liga ir kurių galėjimas judėti buvo labai apribotas, vaistinio preparato vartojo GVT profilaktikai, 559 pacientai vaistinio preparato vartojo GVT gydyti (plaučių embolijos (PE) buvo arba nebuvo), 1 578 pacientai vaistinio preparato vartojo nestabiliajai krūtinės anginai ir ne Q bangos miokardo infarktui gydyti, 10 176 pacientai vaistinio preparato vartojo ūminiam STEMI gydyti.

Enoksaparino natrio druskos dozavimo schema šių klinikinių tyrimų metu skyrėsi ir priklausė nuo indikacijos. Pacientams po operacijos bei terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, kurių gebėjimas judėti buvo labai apribotas, GVT profilaktikai kartą per parą po oda buvo leidžiama 4 000 TV (40 mg) dozė. Nuo GVT (kartu su PE arba be jos) gydytiems pacientams kas 12 valandų po oda buvo leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) arba kartą per parą po oda buvo leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė. Klinikinių nestabiliosios krūtinės anginos ir ne Q bangos miokardo infarkto gydymo tyrimų metu kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė, o klinikinių ūminio STEMI gydymo tyrimų metu iš pradžių į veną leista smūginė 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, po to kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė.

Klinikinių tyrimų metu nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo kraujavimas, trombocitopenija ir trombocitozė (žr. 4.4 skyrių ir toliau esantį poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“).

Pacientų, sergančių aktyviu vėžiu, GVT ir PE gydymo enoksaparinu saugumo duomenys yra panašūs į GVT ir PE gydymo saugumo profilį.

Buvo pranešta apie su gydymu enoksaparinu susijusią ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP) (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateikiami duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas klinikinių tyrimų metu bei pranešta poregistracinio stebėjimo metu („*“ rodo reakcijas, apie kurias duomenų gauta poregistracinio stebėjimo metu).
Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinimas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai
Dažni: kraujavimas, hemoraginė anemija*, trombocitopenija, trombocitozė.
Reti: eozinofilija*.

Reti: imuninės alerginės trombocitopenijos su tromboze atvejai; kai kuriems pacientams trombozė komplikavosi organų infarktu ar galūnių išemija (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės sistemos sutrikimai
Dažni: alerginė reakcija.
Reti: anafilaksinė ar anafilaktoidinė reakcija, įskaitant šoką*.

Nervų sistemos sutrikimai
Dažni: galvos skausmas*.

Kraujagyslių sutrikimai
Reti: spinalinė hematoma* (arba hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną). Tokios reakcijos sukėlė įvairaus sunkumo neurologinius pažeidimus, įskaitant ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai
Labai dažni: kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas (daugiausia transaminazių, viršutinė normos riba viršijama > 3 kartus).
Nedažni: hepatoceliulinis kepenų pažeidimas*.
Reti: cholestazinis kepenų pažeidimas*.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai
Dažni: dilgėlinė, niežėjimas, eritema.
Nedažni: pūslinis dermatitas.
Reti: alopecija*.
Reti: odos vaskulitas*, odos nekrozė*, paprastai pasireiškianti injekcijos vietoje (prieš tai paprastai atsiranda purpura ar infiltruotų ir skausmingų eriteminių dėmių).
Mazgeliai injekcijos vietoje* (uždegimo apimti mazgeliai, o ne enoksaparinu užpildyti cistiniai dariniai). Toks poveikis išnyksta po kelių dienų, gydymo nutraukti nereikia.
Dažnis nežinomas: Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ŪGEP)

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai
Reti: osteoporozė* po ilgalaikio gydymo (ilgesnio kaip 3 mėnesiai).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai
Dažni: hematoma injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, kitokia injekcijos vietos reakcija (pvz., edema, kraujavimas, padidėjęs jautrumas, uždegimas, sukietėjimas, skausmas ar reakcija).
Nedažni: lokalus dirginimas, odos nekrozė injekcijos vietoje.

Tyrimai
Reti: hiperkalemija* (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

<u>Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas</u>

Kraujavimas
Tokios reakcijos apėmė ir sunkų kraujavimą, atsiradusį ne daugiau kaip 4,2 % pacientų (chirurginių pacientų). Kai kuriais atvejais pacientai mirė. Toliau išvardytos hemoraginės komplikacijos chirurginiams pacientams buvo laikomos sunkiomis: (1) kraujavimas, sukėlęs kliniškai reikšmingą sutrikimą, (2) kraujavimas, kai hemoglobino koncentracija sumažėjo ≥ 2 g/dl arba reikėjo perpilti 2 ar daugiau vienetų kraujo produktų. Retroperitoninis ir intrakranijinis kraujavimas visada buvo laikomas sunkiu.
Kaip ir vartojant kitokių antikoaguliantų, kraujavimas gali pasireikšti tais atvejais, kai yra susijusių rizikos veiksnių, pvz., yra kraujavimą sukelti galintis organų pažeidimas, atliekama invazinė procedūra arba vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	*Labai dažni* **Kraujavimas[α]** *Reti:* **Retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni* **Kraujavimas[α]**	*Labai dažni* **Kraujavimas[α]** *Nedažni:* **Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni [b]:* ***Hemoragija***	*Dažni* **Kraujavimas[α]** *Reti:* **Retroperitoninis kraujavimas**	*Dažni:* **Kraujavimas[α]** *Nedažni:* **Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas**

[α]: pvz., hematoma, ekchimozė ne injekcijos vietoje, žaizdos hematoma, hematurija, epistaksė ir kraujavimas iš virškinimo trakto.
[b]: dažnis, pagrįstas retrospektyviniu registro tyrimu, kuriame dalyvavo 3526 pacientai (žr. 5.1 skyrių)

Trombocitopenija ir trombocitozė (žr. 4.4 skyrių Trombocitų skaičiaus stebėjimas)

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Išplėstinis aktyviu vėžiu sergančių pacientų GVT ir PE gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	*Labai dažni:* **Trombocitozė[β]** *Dažni:* **Trombocitopenija**	*Nedažni:* **Trombocitopenija**	*Labai dažni:* **Trombocitozė[β]** *Dažni:* **Trombocitopenija**	*Nežinoma:* ***Trombocitopenija***	*Nedažni:* **Trombocitopenija**	*Dažni:* **Trombocitozė[β], trombocitopenija** *Labai reti:* **Imuninė alerginė trombocitopenija**

[β]: Trombocitų kiekio padidėjimas >400 g/l

Vaikų populiacija

Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti (žr. 4.2 skyrių).

Benzilo alkoholio vartojimas į veną buvo susijęs su sunkiu nepageidaujamu poveikiu ir naujagimių mirtimi (žiobčiojimo sindromu, angl. *gasping syndrome*) (žr. 4.3 skyrių).
Benzilo alkoholis dėl padidėjusios kaupimosi rizikos taip pat gali sukelti toksines reakcijas kūdikiams ir vaikams iki 3 metų (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Požymiai ir simptomai

Atsitiktinis enoksaparino natrio druskos perdozavimas į veną, ekstrakorporaliai ar po oda gali sukelti hemoraginių komplikacijų. Išgerto (net labai didelėmis dozėmis) enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina.

Gydymas

Antikoaguliacinį poveikį didele dalimi galima neutralizuoti lėtai į veną leidžiant protamino. Protamino dozė priklauso nuo suleistos enoksaparino natrio druskos dozės. 1 mg protamino neutralizuoja 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos, suleistos per paskutines 8 valandas, antikoaguliacinį poveikį. Jeigu po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjo daugiau kaip 8 valandos arba nuspręsta, kad reikia antros protamino dozės, galima suleisti 0,5 mg protamino kiekvienam 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos. Po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjus 12 valandų, protamino vartoti gali nereikėti. Vis dėlto net didelės protamino dozės neutralizuoja ne visą enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumą (daugiausiai – apie 60 %) (žr. protamino druskų vartojimo informaciją).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai vaistai, heparino preparatai, ATC kodas – B01A B05

Inhixa yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

Farmakodinaminis poveikis

Enoksaparinas yra MMMH, kurio vidutinė molekulinė masė yra apie 4 500 daltonų ir kuriam būdingas atskiras įprastinio heparino antitrombozinis ir antikoaguliacinis poveikis. Veiklioji medžiaga yra natrio druska.

In vitro išgrynintoje sistemoje enoksaparino natrio druska sukelia stiprų anti-Xa krešėjimo faktoriaus poveikį (maždaug 100 TV/mg) ir silpną anti-IIa faktoriaus ar antitrombininį poveikį (maždaug 28 TV/mg), poveikio santykis yra 3,6. Tokį antikoaguliacinį poveikį lemia antitrombinas III (ATIII), žmogaus organizme sukeliantis antitrombozinį poveikį.

Tyrimų su sveikais savanoriais, pacientais ir ikiklinikiniais modeliais metu greta anti-Xa ir anti-IIa aktyvumo nustatytos ir kitos antitrombozinės ir uždegimą slopinančios enoksaparino savybės.

Tokios savybės yra nuo ATIII priklausomas kitų koaguliacijos veiksnių, pvz., VIIa faktoriaus, slopinimas, endogeninio audinių faktoriaus grandinės inhibitoriaus (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) išsiskyrimo skatinimas bei von Willebrando faktoriaus (vWF) išsiskyrimo iš kraujagyslių endotelio į kraujotaką slopinimas. Žinoma, kad šie faktoriai lemia bendrą antitrombozinį enoksaparino poveikį.
Vartojama profilaktikai enoksaparino natrio druska nesukelia reikšmingo poveikio DATL. Jeigu enoksaparino natrio druskos vartojama gydymui, stipriausio poveikio metu DATL gali pailgėti 1,5–2,2 karto, palyginti su kontroliniu rodmeniu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Su operacija susijusios venų tromboembolijos profilaktika

Pailginta VTE profilaktika po ortopedinės operacijos
Dvigubai koduoto pacientų, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija, pailgintos profilaktikos tyrimo metu 179 pacientai, kuriems nebuvo venų tromboembolijos ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n = 90), arba placebo (n = 89). GVT dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebu, PE atvejų nebuvo. Sunkaus kraujavimo reiškinių nebuvo. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)	**Placebas kartą per parą po oda n (%)**
Visi pacientai, kuriems taikyta pailginta profilaktika	90 (100)	89 (100)
Visi VTE atvejai (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Visi GVT atvejai (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*p rodmuo, palyginti su placebu = 0,008
#p rodmuo, palyginti su placebu = 0,537

Antrojo dvigubai koduoto tyrimo metu 262 pacientai, kuriems nebuvo VTE, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n = 131), arba placebo (n = 131). Panašiai kaip ir pirmojo tyrimo metu, sutrikimų dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebu, vertinant ir visus VTE atvejus (21 [16 %] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 45 [34,4 %] placebo grupėje; p = 0,001), ir proksimalinės GVT atvejus (8 [6,1 %] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 28 [21,4 %] placebo grupėje; p = < 0,001). Sunkaus kraujavimo reiškinių skirtumų enoksaparino natrio druskos ir placebo grupėse nebuvo.

Pailginta GVT profilaktika po onkologinės operacijos
Dvigubai koduoto, daugiacentrio tyrimo metu buvo lyginami keturių savaičių ir vienos savaitės profilaktikos enoksaparino natrio druska saugumas ir veiksmingumas vertinant 332 pacientus, kuriems buvo atlikta planinė onkologinė pilvo ar dubens srities operacija. Pacientai 6–10 dienų laikotarpiu kasdien vartojo enoksaparino natrio druskos (4 000 TV (40 mg) po oda), ir po to buvo atsitiktinai priskirti kitą 21 dieną vartoti enoksaparino natrio druskos arba placebo. Laikotarpiu tarp 25 ir 31 dienos arba greičiau, jeigu atsirado venų tromboembolijos simptomų, buvo atlikta abipusė venografija. Pacientai buvo stebimi tris mėnesius. Keturių savaičių profilaktika enoksaparino natrio druska, palyginti su vienos savaitės profilaktika enoksaparino natrio druska, po onkologinės pilvo ar dubens srities operacijos reikšmingai sumažino venografija nustatytos trombozės dažnį. Venų tromboembolijos dažnis dvigubai koduotos fazės pabaigoje buvo 12,0 % (n = 20) placebo grupėje ir 4,8 % (n = 8) enoksaparino natrio druskos grupėje; p = 0,02. Skirtumas išliko ir po trijų mėnesių [13,8 %, palyginti su 5,5 % (n = 23, palyginti su 9), p = 0,01]. Kraujavimo ar kitų komplikacijų dažnio skirtumų dvigubai koduotu ar stebėjimo laikotarpiu nebuvo.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, jeigu tikėtinas gebėjimo judėti apribojimas

Dvigubai koduoto, daugiacentrio, paralelinių grupių tyrimo metu buvo lyginamas kartą per parą po oda leidžiamos 2 000 TV (20 mg) arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozės ir placebo poveikis GVT profilaktikai terapiniams pacientams, kurie sirgo ūmine liga ir kurių gebėjimas judėti buvo reikšmingai apribotas (apibūdinama kaip < 10 metrų nueinama distancija per ≤ 3 dienas). Į šį tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie sirgo širdies nepakankamumu (III arba IV NYHA klasės), ūminiu kvėpavimo nepakankamumu ar komplikuotu lėtiniu kvėpavimo nepakankamumu ir ūmine infekcine ar reumatine liga ir kuriems buvo bent vienas VTE rizikos veiksnys (amžius ≥ 75 metų, vėžys, buvusi VTE, nutukimas, venų varikozės, gydymas hormonais ir lėtinis širdies ar kvėpavimo nepakankamumas).
Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 1 102 pacientai, iš jų gydyti 1 073. Gydymas buvo tęsiamas 6–14 dienų (trukmės mediana 7 dienos). Kartą per parą po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, palyginti su placebu, reikšmingai sumažino VTE dažnį. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 2 000 TV (20 mg) kartą per parą po oda n (%)	**Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)**	**Placebas n (%)**
Visi terapiniai pacientai, gydyti ūminės ligos laikotarpiu	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Visi VTE atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Visi GVT atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venų tromboembolijos reiškiniai, įskaitant GVT, PE ir mirtį, jeigu laikyta, kad jos priežastis buvo tromboembolija
* p rodmuo, palyginti su placebu = 0,0002

Maždaug 3-ąjį mėnesį po įtraukimo VTE dažnis išliko reikšmingai mažesnis gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze grupėje, palyginti su placebo grupe.
Bendrasis ir sunkių kraujavimo reiškinių dažnis buvo atitinkamai 8,6 % ir 1,1 % placebo grupėje, 11,7 % ir 0,3 % gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje bei 12,6 % ir 1,7 % gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje.

GVT su plaučių embolija ar be jos gydymas
Daugiacentrio paralelinių grupių tyrimo metu 900 pacientų, kuriems buvo ūminė kojų GVT su PE arba be jos, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir buvo pradėtas gydymas ligoninėje (i) kartą per parą po oda leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze, (ii) kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze arba (iii) smūgine į veną suleista 5 000 TV heparino doze, po to taikant nuolatinę heparino infuziją (siekiant, kad DATL būtų 55–85 sekundės). Iš viso tyrimo metu į atsitiktines imtis buvo suskirstyti 900 pacientų ir visi jie buvo gydyti. Be to, visi pacientai vartojo varfarino natrio druskos (dozė koreguota pagal protrombino laiką, siekiant, kad TNS būtų 2,0–3,0), toks gydymas buvo pradėtas 72 valandų laikotarpiu iki gydymo enoksaparino natrio druska arba įprastinio gydymo heparinu pradžios ir tęstas 90 dienų. Gydymas enoksaparino natrio druska arba įprastinis gydymas heparinu tęstas ne trumpiau kaip 5 dienas bei tol, kol buvo pasiektas tikslinis varfarino natrio druskos poveikis, vertinant TNS. Abi gydymo enoksaparino natrio druska schemos buvo ekvivalentiškos įprastiniam gydymui heparinu, vertinant pasikartojančios venų tromboembolijos (GVT ir (arba) PE) riziką. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 150 TV/kg (1,5 mg/kg) kartą per parą po oda n (%)	**Enoksaparino natrio druska 100 TV/kg (1 mg/kg) du kartus per parą po oda n (%)**	**Heparinas pagal DATL koreguojamas intraveninis gydymas n (%)**
Visi gydyti pacientai, kuriems buvo GVT (su PE arba be jos)	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Visi VTE atvejai (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Tik GVT atvejai (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venų tromboembolijos reiškiniai (GVT ir (arba) PE)

* Skirtumo tarp gydymo grupių 95 % pasikliautinieji intervalai, vertinant visus VTE atvejus, buvo:
  - enoksaparino natrio druska kartą per parą, palyginti su heparinu (nuo -3,0 iki 3,5),
  - enoksaparino natrio druska kas 12 valandų, palyginti su heparinu (nuo -4,2 iki 1,7).

Sunkaus kraujavimo reiškinių atsirado 1,7 % pacientų kartą per parą vartojamos 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje, 1,3 % − du kartus per parą vartojamos 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje ir 2,1 % − heparino grupėje.

Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) išplėstinis gydymas ir jų pasikartojimo prevencija aktyviu vėžiu sergantiems pacientams

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo nedidelis pacientų skaičius, pastebėtas pasikartojančios VTE dažnis pacientams, kurie buvo gydomi enoksaparinu, vartojamu vieną ar du kartus per parą nuo 3 iki 6 mėnesių, yra panašus kaip ir vartojant varfariną.

Veiksmingumas realiomis sąlygomis buvo vertinamas 4451 pacientui, sergančiam simptomine VTE ir aktyviu vėžiu, grupėje iš tarptautinio pacientų, sergančių VTE ir kitomis trombozinėmis ligomis, registro RIETE. 3526 pacientams iki 6 mėnesių buvo leidžiama po oda enoksaparino, o 925 pacientams – tinzaparino arba dalteparino. Iš 3526 pacientų, gydomų enoksaparinu, 891 pacientui pradiniam gydymui skirta 1,5 mg/kg vieną kartą per parą ir gydymas pratęstas iki 6 mėnesių (vien tik vieną kartą per parą), 1854 pacientai buvo gydomi pradine 1,0 mg/kg doze du kartus per parą režimu ir pratęstu gydymu iki 6 mėnesių (vien tik du kartus per parą), o 687 pacientai buvo gydomi pradine 1,0 mg/kg doze du kartus per parą, po to 1,5 mg/kg vieną kartą per parą (du kartus per parą – vieną kartą per parą) pratęsus gydymą iki 6 mėnesių. Vidutinė gydymo trukmė iki režimo pakeitimo ir jos mediana buvo atitinkamai 17 dienų ir 8 dienos. Reikšmingo VTE pasikartojimo dažnio skirtumo tarp abiejų gydymo grupių nebuvo (žr. lentelę), o enoksaparinas atitiko iš anksto nustatytą ne prastesnės gydymo kokybės kriterijų 1,5 (HR, pakoreguotas pagal atitinkamas kovariacines charakteristikas, 0,817, 95 % PI: 0,499-1,336). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp abiejų gydymo grupių dėl santykinės didelio (mirtino ar nemirtino) kraujavimo ir mirties dėl visų priežasčių rizikos nenustatyta (žr. lentelę).

Lentelė. RIETECAT tyrimo veiksmingumo ir saugumo rezultatai

Rezultatas	**Enoksaparinas n =3526**	**Kitas MMMH n =925**	**Koreguotas rizikos santykis enoksaparinas / kitas MMMH [95 % pasikliautinasis intervalas]**

VTE pasikartojimas	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Didelis kraujavimas	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Nedidelis kraujavimas	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Visos mirtys	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

MMMH - mažos molekulinės masės heparinas

Toliau pateikiama kiekvieno RIETECAT tyrime naudoto gydymo režimo rezultatų apžvalga tarp 6 mėn. gydymą baigusių pacientų:

6 lentelė. Pacientų, baigusių 6 mėnesių gydymą, 6 mėnesių gydymo rezultatai pagal skirtingus gydymo režimus

Rezultatas N (%) (95 % PI)	**Enoksaparinas visi režimai**	**Enoksaparinas visi režimai**					**ES registruoti MMMH**
		Enoksaparinas kartą per parą	**Enoksaparinas dukart per parą**	**Enoksaparinas nuo dviejų iki vieno karto per parą**	**Enoksaparinas nuo vieno iki dviejų kartų per parą**	**Enoksaparinas Daugiau nei vienas keitimas**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE pasikartojimas	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 %)
Didelis kraujavimas (mirtinas ir nemirtinas)	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 %)
Kliniškai reikšmingi nedideli kraujavimai	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 %)
Mirtis dėl visų priežasčių	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 %)
Mirtina PE arba su kraujavimu susijusi mirtis	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 %)
*Visi duomenys su 95 % PI							

Nestabiliosios krūtinės anginos ir miokardo infarkto be ST pakilimo gydymas

Didelio daugiacentrio tyrimo metu 3 171 pacientas, į jį įtrauktas krūtinės anginos arba miokardo infarkto be Q bangos ūminės fazės metu, buvo priskirtas atsitiktinėms imtims ir kartu su acetilsalicilo rūgštimi (kartą per parą vartojama 100–325 mg dozė) kas 12 valandų po oda vartojo 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio enoksaparino natrio druskos dozę arba į veną vartojo nefrakcionuotą heparinį (dozė koreguota pagal DATL). Pacientai turėjo būti gydomi ligoninėje ne trumpiau kaip 2 dienas ir ne ilgiau kaip 8 dienas (iki klinikinės stabilizacijos, revaskuliarizacijos procedūros arba išleidimo iš ligoninės). Pacientai turėjo būti stebimi iki 30 dienų. Enoksaparino natrio druska, palyginti su

heparinu, reikšmingai sumažino kombinuotąją krūtinės anginos, miokardo infarkto ir mirties riziką, kuri 14-ąją dieną sumažėjo nuo 19,8 % iki 16,6 % (santykinės rizikos sumažėjimas 16,2 %). Toks kombinuotojo dažnio sumažėjimas išliko po 30 dienų (nuo 23,3 iki 19,8 %, santykinės rizikos sumažėjimas 15 %).
Reikšmingų sunkaus kraujavimo skirtumų nebuvo, tačiau kraujavimas injekcijos po oda vietoje buvo dažnesnis.

Ūminio miokardo infarkto su ST segmento pakilimu gydymas

Didelio daugiacentrio klinikinio tyrimo metu 20 479 ūminio STEMI ištikti pacientai, kuriuos buvo galima gydyti fibrinolitikais, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes ir buvo gydomi arba į veną suleidžiant vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę, iš karto po to po oda suleidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir po to kas 12 valandų po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, arba 48 valandas į veną vartojant nefrakcionuoto heparino (dozė buvo koreguojama pagal DATL). Be to, visi pacientai ne trumpiau kaip 30 dienų buvo gydomi acetilsalicilo rūgštimi. Enoksaparino natrio druskos dozavimas keistas pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir senyviems (75 metų ir vyresniems) pacientams. Enoksaparino natrio druskos injekcijos po oda buvo tęsiamos ne ilgiau kaip aštuonias dienas arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvykdavo anksčiau).
4 716 pacientų buvo atlikta perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI) (kartu su koduotu tiriamuoju vaistiniu preparatu papildomai skiriant antitrombozinį vaistinį preparatą). Vadinasi, enoksaparino natrio druskos vartojusiems pacientams PVAI buvo atliekama vartojant enoksaparino natrio druskos (nekeičiant gydymo) schema, patvirtinta ankstesnių tyrimų metu t. y. jeigu paskutinė dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus mažiau kaip 8 valandoms, papildomos dozės neleista, o jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną leista smūginė 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė.
Vartojant enoksaparino natrio druską, palyginti su nefrakcionuotu heparinu, reikšmingai sumažėjo pagrindinės kombinuotosios vertinamosios baigties (mirties nuo bet kokios priežasties arba pakartotinio miokardo infarkto) dažnis per pirmąsias 30 dienų po atsitiktinių imčių sudarymo (9,9 % enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 12,0 % nefrakcionuoto heparino grupėje), santykinė rizika sumažėjo 17 % ($p < 0,001$).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis, vertinant pagal veiksmingumo baigčių dažnį, pasireiškė po 48 valandų, kai 35 % sumažėjo pakartotinio miokardo infarkto santykinė rizika, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu ($p < 0,001$).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai buvo stabilus visose pagrindiniuose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytus pagal amžių, lytį, miokardo infarkto lokalizaciją, esantį ar nesantį cukrinį diabetą, buvusį ar nebuvusį ankstesnį miokardo infarktą, vartoto fibrinolitiko tipą ir laiką iki gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu.
Enoksaparino natrio druskos poveikis, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu, buvo statistiškai reikšmingai geresnis pacientams, kuriems perkutaninė vainikinių arterijų intervencija buvo atlikta per 30 dienų nuo atsitiktinių imčių sudarymo (santykinė rizika sumažėjo 23 %), ir pacientams, kuriems buvo skirtas tik gydymas vaistiniais preparatais (santykinė rizika sumažėjo 15 %, $p = 0,27$, vertinant sąveiką).
30-ąją dieną kombinuotosios vertinamosios baigties, t. y. mirties, pakartotinio miokardo infarkto ar intrakranijinio kraujavimo (bendrojo palankaus klinikinio poveikio vertinimas) dažnis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis ($p < 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (10,1 %), palyginti su heparino grupe (12,2 %), santykinė rizika sumažėjo 17 % gydymo enoksaparino natrio druska naudai.
Sunkaus kraujavimo dažnis 30-ąją dieną buvo reikšmingai didesnis ($p< 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (2,1 %), palyginti su heparino grupe (1,4 %). Kraujavimas iš virškinimo trakto dažniau pasireiškė enoksaparino natrio druskos grupėje (0,5 %), palyginti su heparino grupe (0,1 %), o intrakranijinio kraujavimo dažnis abiejose grupėse buvo panašus (0,8 % enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 0,7 % heparino grupėje).
Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai pasireiškė per pirmąsias 30 dienų ir išliko 12 mėnesių stebėjimo laikotarpiu.

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, ciroze sergantiems pacientams (B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) enoksaparino natrio druskos 4 000 TV (40 mg) dozę vartoti vartų venos trombozės profilaktikai yra saugu ir veiksminga. Būtina pastebėti, kad mokslinėje literatūroje pateikiami tyrimai gali turėti trūkumų. Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi jiems didėja kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių), be to, formalių dozės nustatymo tyrimų su ciroze sergančiais pacientais (A, B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) neatlikta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendrosios savybės

Rekomenduojamomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai po vienkartinio ir kartotinio pavartojimo į poodį ir po vienkartinio pavartojimo į veną vertinti pagal anti-Xa (daugiausia) ir anti-IIa aktyvumo plazmoje kitimą. Enoksaparino natrio druskos anti-Xa ir anti-IIa farmakokinetinio poveikio rodmenys kiekybiškai vertinti patvirtintais amidolitiniais metodais.

Absorbcija

Absoliutus po oda suleistos enoksaparino natrio druskos biologinis prieinamumas, skaičiuojant pagal anti-Xa aktyvumą, yra artimas 100 %.

Gali būti vartojamos skirtingos dozės bei formos ir taikomos skirtingos dozavimo schemos. Maksimalus anti-Xa aktyvumas plazmoje atsiranda praėjus 3–5 valandoms po injekcijos po oda ir būna maždaug 0,2, 0,4, 1 ir 1,3 anti-Xa TV/ml, po oda suleidus atitinkamai vieną 2 000 TV, 4 000 TV, 100 TV/kg kūno svorio ir 150 TV/kg kūno svorio (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg kūno svorio ir 1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Į veną suleidus smūginę 3 000 TV (30 mg) dozę ir po to iš karto pradedant po oda kas 12 valandų leisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozes, pradinis maksimalus anti-Xa aktyvumas būna 1,16 TV/ml (n = 16) ir vidutinė ekspozicija atitinka 88 % pusiausvyrinio lygio. Pusiausvyrinė koncentracija pasiekiama antrąją gydymo dieną.

Sveikiems savanoriams kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) ir 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozes, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo 2-ąją dieną ir vidutinis ekspozicijos santykis buvo maždaug 15 % didesnis nei būna po vienos dozės pavartojimo. Kartotinai du kartus per parą po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo laikotarpiu nuo 3 iki 4 dienos, vidutinė ekspozicija buvo maždaug 65 % didesnė nei būna po vienos dozės pavartojimo, vidutinis didžiausias ir mažiausias anti-Xa aktyvumas buvo atitinkamai maždaug 1,2 ir 0,52 TV/ml.

Injekcijos tūris ir didesnė kaip 100–200 mg/ml vaistinio preparato koncentracija įtakos farmakokinetikos parametrams sveikų savanorių organizme nedarė.
Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetika vartojant rekomenduojamas dozes yra tiesinė.
Farmakokinetiniai parametrai to paties paciento organizme ir skirtingų pacientų organizmuose svyruoja nedaug. Po oda leidžiant kartonines dozes, kaupimosi nebūna.

Suleidus enoksaparino natrio druskos po oda, anti-IIa aktyvumas plazmoje būna maždaug dešimt kartų mažesnis nei anti-Xa aktyvumas. Vidutinis didžiausias anti-IIa aktyvumas pasiekiamas po injekcijos po oda praėjus maždaug 3–4 valandoms ir būna 0,13 TV/ml ir 0,19 TV/ml, atitinkamai kartotinai du kartus per parą vartojant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir kartą per parą vartojant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Pasiskirstymas

Enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumo tariamasis pasiskirstymo tūris yra panašus į kraujo tūrį (maždaug 4,3 litro).

Biotransformacija

Daugiausia enoksaparino natrio druskos metabolizuojama kepenyse vykstant desulfacijai ir (arba) depolimerizacijai ir susidarant mažesnės molekulinės masės junginiams, kurių biologinis aktyvumas yra gerokai mažesnis.

Eliminacija

Enoksaparino natrio druskos klirensas yra mažas: į veną per 6 valandas suleidus 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę, vidutinis anti-Xa plazmos klirensas būna 0,74 l/val. Eliminacija yra vienfazė, pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 5 valandos po oda suleidus vienkartinę dozę ir 7 valandos vartojant kartotines dozes.
Maždaug 10 % veiklių fragmentų pašalinama per inkstus. Iš viso veiklių ir neveiklių fragmentų forma per inkstus pašalinama 40 % pavartotos dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės
Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, enoksaparino natrio druskos kinetikos pobūdis senyvų pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali, organizme nesiskiria nuo pobūdžio jaunesnių pacientų organizme. Vis dėlto senstant inkstų funkcija silpnėja, todėl senyvų pacientų organizme enoksaparino natrio druskos eliminacija gali būti lėtesnė (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija
Tyrimo, kuriame dalyvavę progresavusia ciroze sergantys pacientai buvo gydomi kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, metu maksimalaus anti-Xa aktyvumo sumažėjimas buvo susijęs su kepenų funkcijos sutrikimo pasunkėjimu (vertinant pagal *Child-Pugh* skalę). Toks pablogėjimas daugiausia buvo susijęs su ATIII kiekio sumažėjimu, sukeltu ATIII sintezės sumažėjimu pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme.

Sutrikusi inkstų funkcija
Nustatyta tiesinė priklausomybė tarp anti-Xa plazmos klirenso ir kreatinino klirenso esant pusiausvyrinei koncentracijai, tai rodo enoksaparino natrio druskos klirenso mažėjimą silpnėjant inkstų funkcijai. Jeigu yra lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, anti-Xa ekspozicija, apskaičiuota pagal plotą po koncentracijos kreive (AUC), esant pusiauvyrinei koncentracijai, nežymiai padidėja. Jeigu yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, AUC (esant pusiauvyrinei koncentracijai) padidėja reikšmingai (vidutiniškai 65 %) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Hemodializė
Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai yra panašūs į nustatytus kontrolinėje populiacijoje, tačiau po vienkartinės 25 TV, 50 TV ar 100 TV/kg kūno svorio (0,25 mg, 0,50 mg ar 1 mg/kg kūno svorio) dozės suleidimo į veną AUC buvo du kartus didesnis, palyginti su kontroliniais rodmenimis.

Kūno svoris
Nutukusiems sveikiems savanoriams (KMI – 30–48 kg/m^2) kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę, nustatytas nežymiai didesnis vidutinis anti-Xa aktyvumo AUC (esant pusiausvyrinei koncentracijai), palyginti su nenutukusiais kontrolinės grupės asmenims, tačiau didžiausias anti-Xa aktyvumas plazmoje nepadidėjo. Vaistinį preparatą leidžiant po oda nutukusiems pacientams, pagal kūno svorį koreguotas klirensas būna mažesnis.

Po oda leidžiant pagal kūno svorį nekoreguotą enoksaparino natrio druskos dozę, po vienkartinės 4 000 TV (40 mg) dozės pavartojimo po oda anti-Xa ekspozicija buvo 52 % didesnė mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir 27 % didesnė mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg), palyginti su normalaus kūno svorio kontrolinių tiriamųjų rodmenimis (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetinė sąveika

Farmakokinetinės sąveikos tarp kartu vartojamų enoksaparino natrio druskos ir trombolitikų nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

13 savaičių trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei šunimis (po oda buvo leidžiama 15 mg/kg kūno svorio paros dozė) ir 26 savaites trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei beždžionėmis (po oda bei į veną buvo leidžiama 10 mg/kg kūno svorio paros dozė) metu enoksaparino natrio druskos nepageidaujamų reakcijų, išskyrus koaguliacijos slopinimą, nepasireiškė.

Enoksaparino natrio druska nesukėlė mutageninio poveikio tyrimų *in vitro* (įskaitant Ames tyrimą ir pelių limfominių ląstelių mutacijos perdavimo tyrimą) metu bei klastogeninio poveikio žmonių limfocitų chromosomų aberacijos tyrimo *in vitro* ir žiurkių kaulų čiulpų chromosomų aberacijos tyrimo *in vivo* metu.

Tyrimų su vaikingomis žiurkių ir triušių patelėmis metu po oda leidžiama iki 30 mg/kg kūno svorio enoksaparino natrio druskos paros dozė teratogeninio poveikio ar toksinio poveikio vaisiui nesukėlė. Po oda vartota enoksaparino natrio druska (paros dozės iki 20 mg/kg kūno svorio) poveikio žiurkių patinų bei patelių vaisingumui bei dauginimosi funkcijai nesukėlė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Benzilo alkoholis
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Injekcija po oda

Inhixa negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

Smūginė injekcija (boliusas) į veną (tik ūminio MISSTP atvejais)

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Po pirmo atidarymo

Preparatas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 28 dienas laikant 25 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu atidarius vaistinį galima laikyti ne ilgiau kaip 28 dienas žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Už kitas vartojimo trukmes ir sąlygas yra atsakingas naudotojas.

Praskiedus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės injekciniu tirpalu.

Preparatas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 8 valandas laikant 25 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu, jeigu skiedimo metodas neužkerta kelio mikrobiologinės taršos rizikai, vaistinį preparatą reikia nedelsiant suvartoti. Jeigu nedelsiant nesuvartojamas, už vartojimo trukmę ir sąlygas yra atsakingas naudotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.
Pirmą kartą atidaryto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

10 ml tirpalo skaidriame bespalviame I tipo stiklo flakone, uždarytame guminiu injekciniu kamščiu ir baltos spalvos aliuminio ir plastiko dangteliu kartono dėžutėje.

Pakuotėje yra 1 arba 5 flakonai, kuriuose yra po 10 ml preparato.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Enoksaparino natrio druską galima saugiai vartoti su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės injekciniame vandenyje tirpalu (žr. 4.2 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2016 m. rugsėjo 15 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2021 rugpjūčio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd.
No. 19, Gaoxinzhongyi Road, Hi-tech Industrial Park
Nanshan District
Shenzhen City
Guangdong Province
518057, Kinijos Liaudies Respublika

Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Group Co., Ltd.
No. 1 Rongtian Road, Kengzi Sub-district
Pingshan District, Shenzhen
518122, Kinijos Liaudies Respublika

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varšuva
Lenkija

Su pakuote pateikiamame lapelyje turi būti nurodyta gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

a. Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato (PASP) pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ (Pakuotėje yra 1, 2, 6, 10, 20, 50 arba 90)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 2000 TV (20 mg)/0,2 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
enoxaparinum natricum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte (0,2 ml) yra 2000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas
2 užpildyti švirkštai
6 užpildytų švirkštų
10 užpildytų švirkštų
20 užpildytų švirkštų
50 užpildytų švirkštų
2 užpildyti švirkštai su adatos apsaugine priemone
6 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
10 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
20 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
50 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
90 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
6 užpildyti švirkštai su rankiniu adatos apsaugu
10 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
20 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
2 užpildyti švirkštai su UltraSafe Passive adatos apsaugine priemone
6 užpildytų švirkštų su UltraSafe Passive adatos apsaugine priemone

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda, leisti į veną.
Naudoti ne kūne (dializės apytakoje).

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Praskiestą tirpalą būtina suvartoti per 8 valandas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Inhixa 2000 TV (20 mg)/0,2 ml

17. IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 2000 TV (20 mg)/0,2 ml injekcija
enoxaparinum natricum
s.c., i.v. ir naudoti ne kūne

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Techdow

3. TINKAMUMO LAIKAS

4. SERIJOS NUMERIS

5. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Inhixa 2000 TV (20 mg)/0,2 ml injekcija
enoxaparinum natricum
s.c., i.v. ir naudoti ne kūne

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ (Pakuotėje yra 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 arba 90)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 4000 TV (40 mg)/0,4 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
enoxaparinum natricum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte (0,4 ml) yra 4000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

2 užpildyti švirkštai
5 užpildytų švirkštų
6 užpildytų švirkštų
10 užpildytų švirkštų
20 užpildytų švirkštų
30 užpildytų švirkštų
50 užpildytų švirkštų
2 užpildyti švirkštai su adatos apsaugine priemone
5 užpildyti švirkštai su adatos apsaugine priemone
6 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
10 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
20 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
30 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
50 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
90 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
2 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
6 užpildyti švirkštai su rankiniu adatos apsaugu
10 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
20 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
50 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
2 užpildyti švirkštai su UltraSafe Passive adatos apsaugine priemone
6 užpildytų švirkštų su UltraSafe Passive adatos apsaugine priemone

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda, leisti į veną.
Naudoti ne kūne (dializės apytakoje).

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Praskiestą tirpalą būtina suvartoti per 8 valandas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Inhixa 4000 TV (40 mg)/0,4 ml

17. IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 4000 TV (40 mg)/0,4 ml injekcija
enoxaparinum natricum
s.c., i.v. ir naudoti ne kūne

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Techdow

3. TINKAMUMO LAIKAS

4. SERIJOS NUMERIS

5. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Inhixa 4000 TV (40 mg)/0,4 ml injekcija
enoxaparinum natricum
s.c., i.v. ir naudoti ne kūne

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ (Pakuotėje yra 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 arba 50)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 6000 TV (60 mg)/0,6 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
enoxaparinum natricum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte (0,6 ml) yra 6000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

2 užpildyti švirkštai
6 užpildytų švirkštų
10 užpildytų švirkštų
12 užpildytų švirkštų
20 užpildytų švirkštų
24 užpildytų švirkštų
30 užpildytų švirkštų
50 užpildytų švirkštų
2 užpildyti švirkštai su adatos apsaugine priemone
6 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
10 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
12 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
20 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
24 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
30 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
50 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
6 užpildyti švirkštai su rankiniu adatos apsaugu
10 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
12 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
20 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
24 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
50 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
2 užpildyti švirkštai su UltraSafe Passive adatos apsaugine priemone
10 užpildytų švirkštų su UltraSafe Passive adatos apsaugine priemone

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda, leisti į veną.

Naudoti ne kūne (dializės apytakoje).

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Praskiestą tirpalą būtina suvartoti per 8 valandas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Inhixa 6000 TV (60 mg)/0,6 ml

17. IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 6000 TV (60 mg)/0,6 ml injekcija
enoxaparinum natricum
s.c., i.v. ir naudoti ne kūne

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Techdow

3. TINKAMUMO LAIKAS

4. SERIJOS NUMERIS

5. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Inhixa 6000 TV (60 mg)/0,6 ml injekcija
enoxaparinum natricum
s.c., i.v. ir naudoti ne kūne

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ (Pakuotėje yra 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 arba 50)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 8000 TV (80 mg)/0,8 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
enoxaparinum natricum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte (0,8 ml) yra 8000 TV (80 mg) enoksaparino natrio druskos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

2 užpildyti švirkštai
6 užpildytų švirkštų
10 užpildytų švirkštų
12 užpildytų švirkštų
20 užpildytų švirkštų
24 užpildytų švirkštų
30 užpildytų švirkštų
50 užpildytų švirkštų
2 užpildyti švirkštai su adatos apsaugine priemone
6 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
10 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
12 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
20 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
24 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
30 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
50 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
6 užpildyti švirkštai su rankiniu adatos apsaugu
10 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
12 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
20 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
24 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
50 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
2 užpildyti švirkštai su UltraSafe Passive adatos apsaugine priemone
10 užpildytų švirkštų su UltraSafe Passive adatos apsaugine priemone

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda, leisti į veną.

Naudoti ne kūne (dializės apytakoje).

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Praskiestą tirpalą būtina suvartoti per 8 valandas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/029
EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/103
EU/1/16/1132/104
EU/1/16/1132/105

EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/093
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. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Inhixa 8000 TV (80 mg)/0,8 ml

17. IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 8000 TV (80 mg)/0,8 ml injekcija
enoxaparinum natricum
s.c., i.v. ir naudoti ne kūne

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Techdow

3. TINKAMUMO LAIKAS

4. SERIJOS NUMERIS

5. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Inhixa 8000 TV (80 mg) / 0,8 ml injekcija
enoxaparinum natricum
s.c., i.v. ir naudoti ne kūne

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ (Pakuotėje yra 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 arba 90)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 10 000 TV (100 mg)/1 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
enoxaparinum natricum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte (1 ml) yra 10 000 TV (100 mg) enoksaparino natrio druskos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

2 užpildyti švirkštai
6 užpildytų švirkštų
10 užpildytų švirkštų
12 užpildytų švirkštų
20 užpildytų švirkštų
24 užpildytų švirkštų
30 užpildytų švirkštų
50 užpildytų švirkštų
90 užpildytų švirkštų
2 užpildyti švirkštai su adatos apsaugine priemone
6 užpildyti švirkštai su adatos apsaugine priemone
10 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
12 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
20 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
24 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
30 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
50 užpildytų švirkštų su adatos apsaugine priemone
6 užpildyti švirkštai su rankiniu adatos apsaugu
10 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
12 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
20 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
24 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
50 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
2 užpildyti švirkštai su UltraSafe Passive adatos apsaugine priemone
10 užpildytų švirkštų su UltraSafe Passive adatos apsaugine priemone

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda, leisti į veną.
Naudoti ne kūne (dializės apytakoje).

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Praskiestą tirpalą būtina suvartoti per 8 valandas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Inhixa 10 000 (100 mg)/1 ml

17. IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 10 000 TV (100 mg)/1 ml injekcija
enoxaparinum natricum
s.c., i.v. ir naudoti ne kūne

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Techdow

3. TINKAMUMO LAIKAS

4. SERIJOS NUMERIS

5. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Inhixa 10 000 TV (100 mg)/1 ml injekcija
enoxaparinum natricum
s.c., i.v. ir naudoti ne kūne

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ (Pakuotėje yra 2, 10 arba 30)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 12000 TV 1(20 mg)/0,8 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
enoxaparinum natricum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte (0,8 ml) yra 12 000 TV (120 mg) enoksaparino natrio druskos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

2 užpildyti švirkštai
10 užpildytų švirkštų
30 užpildytų švirkštų
10 užpildytų švirkštų su adatos apsauga
30 užpildytų švirkštų su adatos apsauga

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda, leisti į veną.
Naudoti ne kūne (dializės apytakoje).

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Praskiestą tirpalą būtina suvartoti per 8 valandas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Inhixa 12000 TV (120 mg)/0,8 ml

17. IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 12000 TV (120 mg)/0,8 ml injekcija
enoxaparinum natricum
s.c., i.v. ir naudoti ne kūne

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Techdow

3. TINKAMUMO LAIKAS

4. SERIJOS NUMERIS

5. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Inhixa 12000 TV (120 mg)/0,8 ml injekcija
enoxaparinum natricum
s.c., i.v. ir naudoti ne kūne

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ (Pakuotėje yra 2, 10 arba 30)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 15 000 TV (150 mg)/1 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
enoxaparinum natricum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte (11 ml) yra 15 000 TV (150 mg) enoksaparino natrio druskos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

2 užpildyti švirkštai
10 užpildytų švirkštų
30 užpildytų švirkštų
10 užpildytų švirkštų su adatos apsauga
30 užpildytų švirkštų su adatos apsauga

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda, leisti į veną.
Naudoti ne kūne (dializės apytakoje).

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Praskiestą tirpalą būtina suvartoti per 8 valandas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Inhixa 15000 TV (150 mg)/1 ml

17. IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 15000 TV (150 mg)/1 ml injekcija
enoxaparinum natricum
s.c., i.v. ir naudoti ne kūne

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Techdow

3. TINKAMUMO LAIKAS

4. SERIJOS NUMERIS

5. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Inhixa 15 000 TV (150 mg)/1 ml injekcija
enoxaparinum natricum
s.c., i.v. ir naudoti ne kūne

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI TALPYKLEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 30 000 TV (300 mg)/3 ml injekcinis tirpalas daugiadozėje talpyklėje
enoxaparinum natricum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename ml yra 10 000 TV (100 mg) enoksaparino natrio druskos.
Kiekviename flakone (3 ml) yra 30 000 TV (300 mg) enoksaparino natrio druskos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Benzilo alkoholis (papildomos informacijos rasite pakuotės lapelyje)
Injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda, leisti į veną.
Naudoti ne kūne (dializės apytakoje).

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Daugiadozio flakono turinį atidarius būtina suvartoti per 28 dienas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1132/071

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Inhixa 30 000 TV (300 mg)/3 ml

17. IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

DAUGIADOZEI TALPYKLEI=

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Inhixa 30 000 TV (300 mg)/3 ml injekcinis tirpalas daugiadozėje talpyklėje
enoxaparinum natricum
s.c., i.v. ir naudoti ne kūne

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI TALPYKLEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 50 000 TV (500 mg)/5 ml injekcinis tirpalas daugiadozėje talpyklėje
enoxaparinum natricum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename ml yra 10 000 TV (100 mg) enoksaparino natrio druskos
Kiekviename flakone (5 ml) yra 50 000 TV (500 mg) enoksaparino natrio druskos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Benzilo alkoholis (papildomos informacijos rasite pakuotės lapelyje)
Injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
5 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda, leisti į veną.
Naudoti ne kūne (dializės apytakoje).

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Daugiadozio flakono turinį atidarius būtina suvartoti per 28 dienas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1132/072

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Inhixa 50 000 TV (500 mg)/5 ml

17. IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

DAUGIADOZEI TALPYKLEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Inhixa 50 000 TV (500 mg)/5 ml injekcinis tirpalas daugiadozėje talpyklėje
enoxaparinum natricum
s.c., i.v. ir naudoti ne kūne

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI TALPYKLEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inhixa 100 000 TV (1000 mg)/10 ml injekcinis tirpalas daugiadozėje talpyklėje
enoxaparinum natricum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename ml yra 10 000 TV (100 mg) enoksaparino natrio druskos
Kiekvienoje talpyklėje (10 ml) yra 100 000 TV (1000 mg) enoksaparino natrio druskos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Benzilo alkoholis (papildomos informacijos rasite pakuotės lapelyje)
Injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 flakonas
5 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda, leisti į veną.
Naudoti ne kūne (dializės apytakoje).

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Daugiadozio flakono turinį atidarius būtina suvartoti per 28 dienas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Inhixa 100 000 TV (1000 mg)/10 ml

17. IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

DAUGIADOZEI TALPYKLEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Inhixa 100 000 TV (1000 mg)/10 ml injekcinis tirpalas daugiadozėje talpyklėje
enoxaparinum natricum
s.c., i.v. ir naudoti ne kūne

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

***Inhixa* 2000 TV (20 mg)/0,2 ml injekcinis tirpalas**
***Inhixa* 4000 TV (40 mg)/0,4 ml injekcinis tirpalas**
***Inhixa* 6000 TV (60 mg)/0,6 ml injekcinis tirpalas**
***Inhixa* 8000 TV (80 mg)/0,8 ml injekcinis tirpalas**
***Inhixa* 10 000 TV (100 mg)/1 ml injekcinis tirpalas**

enoksaparino natrio druska (*enoxaparinum natricum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistinį preparatą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra *Inhixa* ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant *Inhixa*
3. Kaip vartoti *Inhixa*
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti *Inhixa*
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra *Inhixa* ir kam jis vartojamas

Inhixa sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos enoksaparino natrio druska, kuri yra mažos molekulinės masės heparinas (MMMH).

Inhixa veikia dviem būdais.
1) Sustabdo esamų kraujo krešulių didėjimą. Tai padeda organizmui juos suskaidyti ir apsaugoti nuo sukeliamo žalingo poveikio.
2) Neleidžia krešuliams susidaryti kraujyje.

Inhixa gali būti vartojamas nurodytais atvejais.
- Gydyti nuo kraujyje susidariusių krešulių.
- Apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo šiais atvejais:
  - prieš operaciją ir po jos;
  - kai sergate ūmine liga ir tam tikru laikotarpiu apribojamas gebėjimas judėti;
  - jei dėl vėžio susidarė kraujo krešulys, kad išvengtumėte tolesnio krešulių susidarymo;
  - kai sergate nestabiliąja krūtinės angina (yra būklė, kai širdis nepakankamai aprūpinama krauju);
  - po širdies priepuolio.
- Apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo dializės aparato (naudojamo sunkiomis inkstų ligomis sergantiems žmonėms) vamzdeliuose.

2. Kas žinotina prieš vartojant *Inhixa*

***Inhixa* vartoti negalima:**
- jeigu yra alergija enoksaparino natrio druskai arba bet kuriai pagalbinei šio vaistinio preparato medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Alerginės reakcijos požymiai yra išbėrimas, kvėpavimo arba rijimo pasunkėjimas, lūpų, veido, gerklės ar liežuvio patinimas;

- jeigu yra alergija heparinui arba kitiems mažos molekulinės masės heparinams, pvz., nadroparinui, tinzaparinui arba dalteparinui;
- jeigu paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvo pasireiškusi reakcija į hepariną, dėl kurios labai sumažėjo kraujo krešėjime dalyvaujančių kraujo plokštelių (trombocitų) skaičius (tokia reakcija yra vadinama heparino sukelta trombocitopenija) arba kraujyje yra antikūnų prieš enoksapariną;
- jeigu yra stiprus kraujavimas arba būklė, kai yra didelė kraujavimo rizika (pvz., skrandžio opa arbe neseniai atlikta smegenų ar akių operacija), įskaitant neseniai pasireiškusį kraujavimo sukeltą insultą;
- jeigu *Inhixa* vartojate gydymui nuo kraujyje susidariusių krešulių ir 24 valandų laikotarpiu planuojama sukelti spinalinę ar epidurinę anesteziją arba atlikti juosmeninę punkciją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Inhixa ir kitų mažos molekulinės masės heparinų grupei priklausančių vaistų **negalima keisti vienų kitais**, kadangi jie nėra visiškai tokie patys ir skiriasi jų aktyvumas bei vartojimo instrukcijos.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti *Inhixa,* jeigu:
- kada nors buvo pasireiškusi reakcija į hepariną, dėl kurios labai sumažėjo trombocitų kiekis;
- Jums bus atliekama spinalinė arba epidurinė anestezija, arba juosmeninė punkcija (žr. „Operacijos ir anestezijos“. Tarp šių procedūrų ir *Inhixa* vartojimo turi būti padaryta pertrauka;
- yra protezuoti širdies vožtuvai;
- yra endokarditas (vidinio širdies sluoksnio infekcinis uždegimas);
- yra buvusi skrandžio opa;
- neseniai buvo ištikęs insultas;
- yra didelis kraujospūdis;
- sergate cukriniu diabetu arba yra jo sukeltų akių kraujagyslių sutrikimų (vadinamoji diabetinė retinopatija);
- neseniai buvo atlikta akių ar smegenų operacija;
- esate senyvas (vyresnis kaip 65 metų) ir ypač jeigu esate vyresnis kaip 75 metų;
- yra inkstų funkcijos sutrikimų;
- yra kepenų funkcijos sutrikimų;
- kūno svoris yra per mažas ar per didelis;
- kalio kiekis kraujyje yra didelis (tai galima patikrinti kraujo tyrimu);
- vartojate vaistų, galinčių daryti įtaką kraujavimui (žr. toliau esantį skyrių „Kiti vaistai ir *Inhixa*“).

Prieš gydymo šiuo vaistu pradžią Jums galėjo būti atliktas **kraujo tyrimas**, be to, jis gali būti reguliariai atliekamas gydymo metu; toks tyrimas yra skirtas krešėjime dalyvaujančių kraujo plokštelių (trombocitų) skaičiui ir kalio kiekiui kraujyje nustatyti.

Vaikai ir paaugliai
Inhixa saugumas ir veiksmingumas vaikams ar paaugliams neištirti.

Kiti vaistai ir *Inhixa*
Jeigu vartojate kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Varfarino, kito antikoagulianto, vartojamo kraujui skystinti.
- Acetilsalicilo rūgšties (dar vadinamos aspirinu arba ASR), klopidogrelio ar kitų vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo (taip pat žr. 3 skyriaus poskyrį „Kraujo krešėjimą slopinančio vaistinio preparato keitimas“).
- Injekcinio dekstrano, vartojamo kaip kraujo pakaitalas.
- Ibuprofeno, diklofenako, ketorolako ar kitų vaistų, vadinamų nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo ir vartojamų skausmui malšinti ir patinimui mažinti sergant artritu ir esant kitoms būklėms.
- Prednizolono, deksametazono ar kitų vaistų, skirtų astmai, reumatoidiniam artritui ir kitoms būklėms gydyti.

- Kalio kiekį kraujyje didinančių vaistų, pvz., kalio druskų, šlapimo išsiskyrimą skatinančių vaistų, kai kurių vaistų nuo širdies sutrikimų.

Operacijos ir anestetikai
Jeigu Jums ketinama atlikti stuburo punkciją ar operaciją, kurios metu bus taikoma epidurinė ar spinalinė anestezija, pasakykite savo gydytojui, kad vartojate *Inhixa*. Žr. „*Inhixa* vartoti negalima“. Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu yra bet kokių stuburo problemų arba kada nors buvo atlikta stuburo operacija.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistinį preparatą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.
Jeigu esate nėščia ir Jums yra protezuotas širdies vožtuvas, gali būti padidėjusi kraujo krešulių susidarymo rizika. Jūsų gydytojas tai aptars su Jumis.

Jeigu žindote kūdikį arba planuojate maitinti krūtimi, tai prieš vartodama šį vaistinį preparatą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Inhixa gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Atsekamumas
Svarbu registruoti *Inhixa* serijos numerį. Todėl kiekvieną kartą, kai gaunate naują *Inhixa* pakuotę, užsirašykite datą ir serijos numerį (kuris yra ant pakuotės po „Serijos numeris“) ir laikykite šią informaciją saugioje vietoje.

***Inhixa* sudėtyje yra natrio**
Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti *Inhixa*

Visada vartokite šį vaistinį preparatą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Vartojant šį vaistinį preparatą
- Paprastai *Inhixa* suleidžia gydytojas arba slaugytojas, kadangi tai injekcinis vaistas.
- Išleidus Jus į namus, gali reikėti ir toliau vartoti *Inhixa* ir patiems jį susileisti (žr. toliau pateiktas instrukcijas kaip tai padaryti).
- *Inhixa* paprastai leidžiamas po oda (į poodį).
- *Inhixa* gali būti leidžiamas į veną po tam tikro tipo širdies priepuolio arba operacijos.
- *Inhixa* galima suleisti į iš organizmo išeinantį vamzdelį (arterinę atšaką) dializės seanso pradžioje.

Inhixa negalima leisti į raumenis.

Kiek vaistinio preparato Jums bus paskirta
- Gydytojas nuspręs, kiek *Inhixa* Jums skirti. Dozė priklausys nuo priežasties, dėl kurios šis vaistas yra vartojamas.
- Jeigu yra inkstų funkcijos sutrikimų, Jums gali būti skirta mažesnė *Inhixa* dozė.

1. Gydymas nuo kraujyje susidariusių krešulių
- Įprastinė dozė yra po 150 TV (1,5 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio kartą per parą arba 100 TV (1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio du kartus per parą.
- Kiek laiko reikės vartoti *Inhixa*, nuspręs gydytojas.

2. Krešulių susidarymo kraujyje slopinimas toliau išvardytomis situacijomis:

❖ *Operacija ar laikotarpis, kai dėl ligos apribojama galimybė judėti*

- Dozė priklausys nuo to, kokia yra krešulio atsiradimo rizika. Jums kasdien bus leidžiama 2 000 TV (20 mg) arba 4 000 TV (40 mg) *Inhixa* dozė.
- Jeigu Jums bus atliekama operacija, pirma dozė paprastai yra suleidžiama iki operacijos likus 2 valandoms arba 12 valandų.
- Jeigu Jūsų gebėjimas judėti yra apribotas dėl ligos, paprastai kasdien leidžiama 4 000 TV (40 mg) *Inhixa* dozė.
- Kiek laiko reikės vartoti *Inhixa,* nuspręs gydytojas.

❖ *Būklė po širdies priepuolio*

Inhixa galima vartoti dviem širdies priepuolio tipams gydyti: vadinamajam STEMI (miokardo infarktui su ST segmento pakilimu) ir ne STEMI (NSTEMI). Skirta *Inhixa* dozė priklausys nuo Jūsų amžiaus ir Jus ištikusio širdies priepuolio tipo.

NSTEMI tipo širdies priepuolis:

- Įprastinė dozė yra 100 TV (1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, ji leidžiama kas 12 valandų.
- Paprastai gydytojas nurodo kartu vartoti ir acetilsalicilo rūgšties (aspirino).
- Kiek laiko reikės vartoti *Inhixa*, nuspręs gydytojas.

STEMI tipo širdies priepuolis, jeigu esate jaunesni kaip 75 metų:

- Į veną bus suleista pradinė 3 000 TV (30 mg) *Inhixa* dozė.
- Tuo pat metu bus pradėta *Inhixa* leisti po oda (į poodį). Įprastinė dozė yra 100 TV (1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, ji leidžiama kas 12 valandų.
- Paprastai gydytojas nurodo kartu vartoti ir acetilsalicilo rūgšties (aspirino).
- Kiek laiko reikės vartoti *Inhixa*, nuspręs gydytojas.

STEMI tipo širdies priepuolis, jeigu esate 75 metų arba vyresni:

- Įprastinė dozė yra 75 TV (0,75 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, ji leidžiama kas 12 valandų.
- Didžiausia *Inhixa* dozė, kuri gali būti suleista pirmųjų dviejų injekcijų metu, yra 7500 TV (75 mg).
- Kiek laiko reikės vartoti *Inhixa*, nuspręs gydytojas.

Pacientai, kuriems atliekama vadinamoji perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI)

Gydytojas, atsižvelgdamas į paskutinės *Inhixa* dozės suleidimo laiką, gali nuspręsti prieš PVAI procedūrą skirti papildomą *Inhixa* dozę. Ji bus suleista į veną.

3. Kraujo krešulių susidarymo dializės aparate slopinimas
   - Įprastinė dozė yra 100 TV (1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio.
   - *Inhixa* suleidžiamas į iš organizmo išeinantį vamzdelį (arterinę atšaką) dializės seanso pradžioje. Tokios dozės paprastai pakanka 4 valandų seansui. Vis dėlto gydytojas gali nuspręsti skirti papildomą 50–100 TV (0,5–1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio dozę, jeigu reikia.

<u>Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą be adatos apsaugos įtaiso</u>

Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*

- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.

- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kurioje pilvo pusėje ketinate atlikti injekciją. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*

1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.

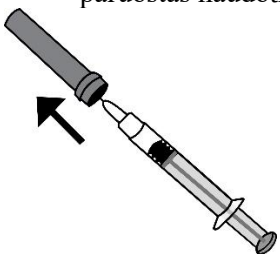
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.

3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.

5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

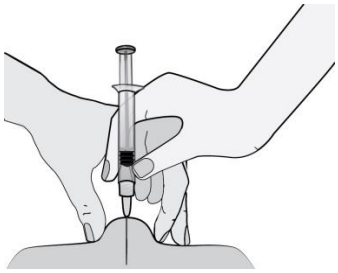


Prieš atlikdami injekciją, **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



8) Nykščiu spauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą.



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą su adatos apsaugos įtaisu

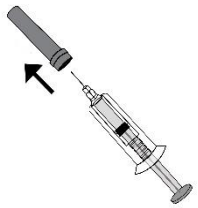
Jūsų užpildytas švirkštas turi prijungtą adatos apsaugos įtaisą, kuris skirtas apsaugoti nuo sužeidimo adata.
Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kurioje pilvo pusėje ketinate atlikti injekciją. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*
1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.
3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.
5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

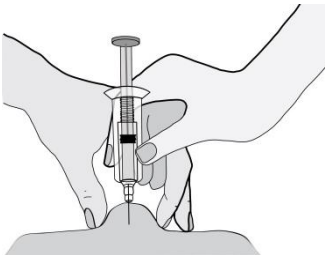


Prieš atlikdami injekciją, **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

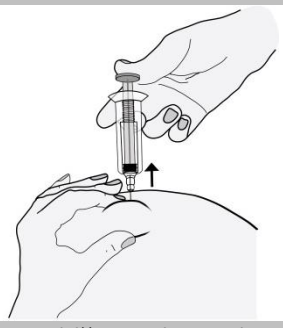
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



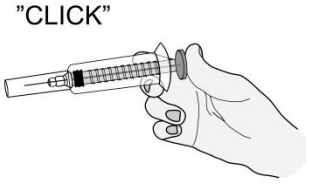
8) Nykščiu spauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą. Neatleiskite stūmoklio!



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Stipriai paspauskite švirkšto stūmoklį. Adatos apsauga, kuri turi plastmasinio cilindro formą, automatiškai persistums ant adatos ir visiškai ją uždengs.



11) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją naudojant užpildytą švirkštą su *UltraSafe Passive* adatos apsaugos įtaisu

Jūsų užpildytas švirkštas turi prijungtą UltraSafe Passive adatos apsaugos įtaisą, kuris skirtas apsaugoti nuo sužeidimo adata.
Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kurioje pilvo pusėje ketinate atlikti injekciją. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*
1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.
3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.
5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

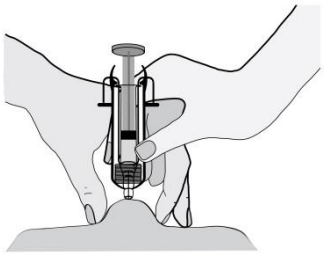


Prieš atlikdami injekciją, **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

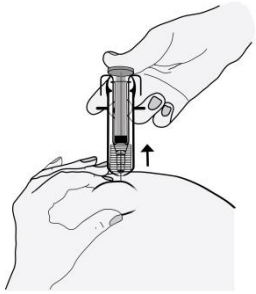
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



8) Nykščiu spauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą. Neatleiskite stūmoklio!



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Paleiskite stūmoklį ir leiskite švirkštui judėti aukštyn tol, kol visa adata bus apsaugota ir užsifiksuos vietoje.



11) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją naudojant užpildytą švirkštą su rankiniu adatos apsaugos įtaisu

Jūsų užpildytas švirkštas turi prijungtą rankinį adatos apsaugos įtaisą, kuris skirtas apsaugoti nuo sužeidimo adata.
Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomus išvaizdos pokyčius, šio vaistinio preparato vartoti negalima.

- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kur ketinate leisti vaistinio preparato. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*

1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.

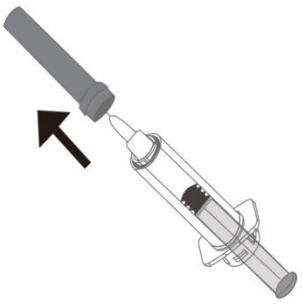
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.

3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Tai turėtų būti ne mažiau kaip 5 cm nuo bambos ir toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.

5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

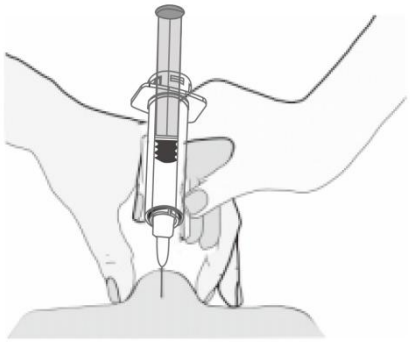


Prieš atlikdami injekciją, **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

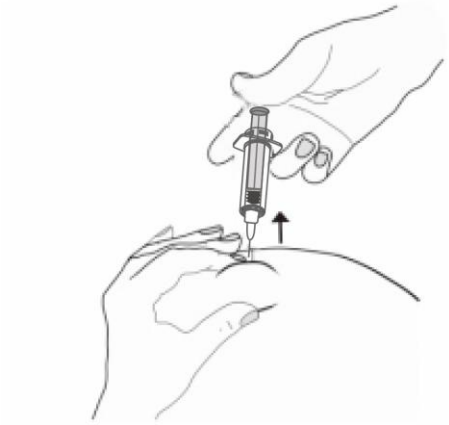
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



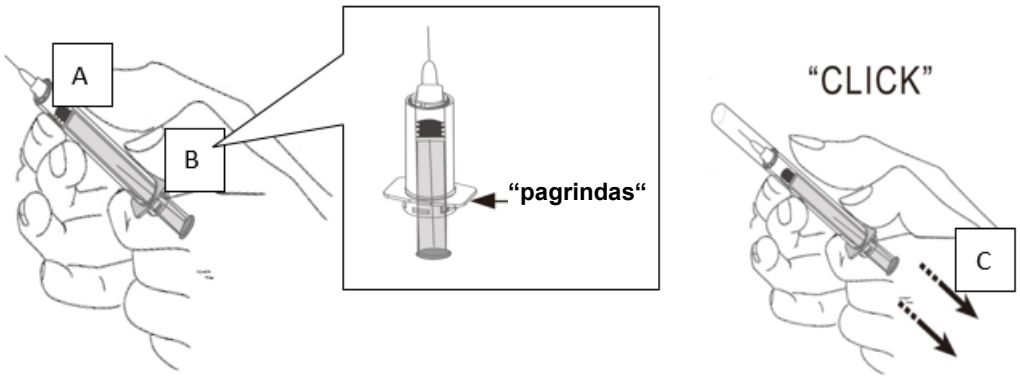
8) Nykščiu spauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą. Neatleiskite stūmoklio!



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Tvirtai laikykite švirkšto mėgintuvėlį viena ranka (A). Kita ranka laikykite pagrindą, švirkšto „sparnus“ (B) ir traukite pagrindą, kol išgirsite spragtelėjimą (C). Dabar panaudota adata yra visiškai apsaugota.



11) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas ar vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kraujo krešėjimą slopinančio vaistinio preparato keitimas

- *Kraują skystinančių vaistų, vadinamų vitamino K antagonistais (pvz., varfarino) vartojimo vietoj „Inhixa“ pradėjimas*
  Gydytojas nurodys atlikti kraujo tyrimą, vadinamą TNS, ir pagal jo rezultatus nurodys, kada nutraukti *Inhixa* vartojimą.

- *„Inhixa“ vartojimo vietoj kraują skystinančių vaistų, vadinamų vitamino K antagonistais (pvz., varfarino) pradėjimas*
  Nutraukite vitamino K antagonisto vartojimą. Gydytojas nurodys atlikti kraujo tyrimą, vadinamą TNS, ir pagal jo rezultatus nurodys, kada pradėti *Inhixa* vartojimą.

- *Tiesioginio poveikio geriamųjų kraujo krešėjimą mažinančių vaistų (pvz., apiksabano, dabigatrano, edoksabano, rivaroksabano) vartojimo vietoj „Inhixa“ pradėjimas*
  Nutraukite *Inhixa* vartojimą. Tiesioginio poveikio geriamųjų kraujo krešėjimą mažinančių vaistų vartojimą pradėkite iki numatyto kitos *Inhixa* injekcijos laiko likus 0–2 valandoms ir po to vartojimą tęskite kaip įprasta.

- *„Inhixa“ vartojimo vietoj tiesioginio poveikio geriamųjų kraujo krešėjimą mažinančių vaistų pradėjimas*
  Nutraukite tiesioginio poveikio geriamojo kraują skystinančio vaistinio preparato vartojimą. Nepradėkite *Inhixa* vartojimo tol, kol po paskutiniosios geriamojo kraują skystinančio vaistinio preparato dozės pavartojimo nepraeis 12 valandų.

Ką daryti pavartojus per didelę *Inhixa* dozę?
Jeigu manote, kad pavartojote per didelę ar per mažą *Inhixa* dozę, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, net jeigu neatsirado jokių sutrikimų požymių. Jeigu vaikas atsitiktinai susileido arba nurijo *Inhixa*, nedelsdami vežkite jį į ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti *Inhixa*
Jeigu pamiršote susileisti vaistinio preparato dozę, susileiskite ją, kai tik prisiminsite. Negalima tą pačią dieną vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Dienoraščio pildymas Jums padės nepraleisti dozės.

Nustojus vartoti *Inhixa*
Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaistinio preparato vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
Svarbu, kad Jūs tęstumėte *Inhixa* injekcijas tol, kol gydytojas nuspręs jo vartojimą nutraukti. Jeigu nutrauksite vaistinio preparato vartojimą, gali susidaryti kraujo krešulys, kuris gali būti labai pavojingas.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Inhixa, kaip ir kiti antikoaguliantai (vaistai, slopinantys kraujo krešėjimą), gali sukelti kraujavimą, kuris gali būti pavojingas gyvybei. Kai kuriais atvejais kraujavimas gali nebūti akivaizdus.

Jeigu pasireiškia bet koks kraujavimas, kuris nesustoja savaime, arba jeigu atsiranda stipraus kraujavimo požymių (didelis silpnumas, nuovargis, blyškumas, svaigulys, galvos skausmas ar neaiškios priežasties sukeltas patinimas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
Gydytojas gali nuspręsti atidžiau Jus stebėti arba pakeisti vartojamą vaistinį preparatą.

Nutraukite *Inhixa* vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, jeigu atsiranda bet kokių sunkios alerginės reakcijos požymių (tokių kaip kvėpavimo pasunkėjimas ir lūpų, burnos, gerklės ar akių patinimas).

Nutraukite enoksaparino vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebėjote kurį nors iš šių simptomų:
- raudonas, žvynuotas, išplitęs išbėrimas su poodiniais gumbeliais ir pūslelėmis, lydimas karščiavimo. Paprastai simptomai atsiranda gydymo pradžioje (ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė).

Toliau išvardytais atvejais nedelsdami pasitarkite su gydytoju.
- Jeigu atsiranda bet kokių kraujagyslių užsikimšimo krešuliu požymių, pvz.:
  - vienos kojos mėšlungio pobūdžio skausmas, karštis ar patinimas (tai yra giliųjų venų trombozės simptomai);
  - dusulys, krūtinės skausmas, alpulys ar kraujo atkosėjimas (tai yra plaučių embolijos simptomai).
- Jeigu atsiranda išbėrimas poodinėmis tamsiai raudonomis dėmėmis, neišnykstančiomis jas paspaudus.

Gydytojas gali nurodyti atlikti kraujo tyrimą, kad patikrintų trombocitų skaičių.

Bendrasis galimo šalutinio poveikio sąrašas
Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)
- Kraujavimas.
- Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)
- Lengviau nei įprasta atsirandančios kraujosruvos. Tokio poveikio priežastis gali būti kraujo sutrikimas (mažas trombocitų skaičius).
- Rausvos odos dėmės. Didesnė tokio poveikio tikimybė yra *Inhixa* injekcijos vietoje.
- Odos išbėrimas (ruplės, dilgėlinė).
- Niežtinti raudona oda.
- Kraujosruvos ar skausmas injekcijos vietoje.
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius.
- Didelis trombocitų skaičius kraujyje.
- Galvos skausmas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)
- Staiga atsiradęs stiprus galvos skausmas. Tai gali būti kraujavimo į smegenis požymis.
- Tempimo ar patinimo pojūtis skrandyje. Tokį poveikį gali sukelti kraujavimas į skrandį.
- Didelis, raudonas, netaisyklingos formos odos pažeidimas su pūslėmis arba be jų.
- Odos dirginimas (lokalus dirginimas).
- Odos arba akių pageltimas ir šlapimo patamsėjimas. Tai gali būti kepenų funkcijos sutrikimo požymiai.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)
- Sunki alerginė reakcija. Galimi požymiai yra išbėrimas, rijimo ar kvėpavimo sutrikimas, lūpų, veido, gerklės ar liežuvio patinimas.
- Kalio kiekio kraujyje padidėjimas. Toks poveikis yra labiau tikėtinas žmonėms, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimų arba kurie serga cukriniu diabetu. Gydytojas galės tai patikrinti atlikdamas kraujo tyrimą.
- Baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų eozinofilais, skaičiaus padidėjimas kraujyje. Gydytojas galės tai patikrinti atlikdamas kraujo tyrimą.
- Plaukų slinkimas.
- Osteoporozė (būklė, kai kaulai yra labiau linkę lūžti) po ilgalaikio vartojimo.
- Dilgčiojimas, tirpimas ir raumenų silpnumas (ypač apatinėje kūno dalyje) atlikus juosmeninę punkciją arba sukėlus spinalinę anesteziją.
- Šlapinimosi arba tuštinimosi kontrolės sutrikimas (negalėjimas kontroliuoti, kada eiti į tualetą).
- Sukietėjimų arba gumbų atsiradimas injekcijos vietoje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytoju arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaistinio preparato saugumą.

5. Kaip laikyti *Inhixa*

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.
Praskiestą tirpalą reikia suvartoti per 8 valandas.

Pastebėjus matomų tirpalo išvaizdos pokyčių, šio vaisto vartoti negalima.

Inhixa užpildyti švirkštai skirti tik vienkartiniam naudojimui. Nesuvartotą vaistą reikia sunaikinti. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

***Inhixa* sudėtis**
- Veiklioji medžiaga yra enoksaparino natrio druska.
  Kiekviename mililitre yra 10000 TV (100 mg) enoksaparino natrio druskos
  Kiekviename 0,2 ml užpildytame švirkšte yra 2000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos.
  Kiekviename 0,4 ml užpildytame švirkšte yra 4000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos.
  Kiekviename 0,6 ml užpildytame švirkšte yra 6000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos.
  Kiekviename 0,8 ml užpildytame švirkšte yra 8000 TV (80 mg) enoksaparino natrio druskos.
  Kiekviename 1 ml užpildytame švirkšte yra 10000 TV (100 mg) enoksaparino natrio druskos.
- Pagalbinė medžiaga yra injekcinis vanduo.

***Inhixa* išvaizda ir kiekis pakuotėje**
Inhixa 2,000 TV (20 mg)/0,2 ml yra 0,2 ml tirpalo:
- skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir mėlynos spalvos polipropileno stūmoklio koteliu. Švirkštai gali papildomai turėti įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo, arba rankines adatos apsaugas; arba
- skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir balta polikarbonato stūmoklio koteliu. Švirkštai gali papildomai turėti *UltraSafe Passive* įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo.

Tiekiamas pakuotėmis po:
- 1, 2, 6, 10, 20 arba 50 užpildytų švirkštų
- 2, 6, 10, 20, 50 arba 90 užpildytų švirkštų su adatos apsauga
- 6, 10 arba 20 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
- 2 arba 6 užpildytus švirkštus su *Ultrasafe Passive* adatos apsauga

Inhixa 4,000 TV (40 mg)/0,4 ml yra 0,4 ml tirpalo:
- skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir mėlynos spalvos polipropileno stūmoklio koteliu. Švirkštai gali papildomai turėti įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo, arba rankines adatos apsaugas; arba

- skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir balta polikarbonato stūmoklio koteliu. Švirkštai gali papildomai turėti *UltraSafe Passive* įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo.

Tiekiamas pakuotėmis po:
- 2, 5, 6, 10, 20, 30 ir 50 užpildytų švirkštų
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 ir 90 užpildytų švirkštų su adatos apsauga
- 2, 6, 10, 20 ir 50 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
- 2 arba 6 užpildytus švirkštus su *Ultrasafe Passive* adatos apsauga

Inhixa 6.000 TV (60 mg) / 0,6 ml yra 0,6 ml tirpalo:
- skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir mėlynos spalvos polipropileno stūmoklio koteliu. Švirkštai gali papildomai turėti įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo, arba rankines adatos apsaugas; arba
- skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir balta polikarbonato stūmoklio koteliu. Švirkštai gali papildomai turėti *UltraSafe Passive* įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo.

Tiekiamas pakuotėmis po:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 ir 50 užpildytų švirkštų
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 ir 50 užpildytų švirkštų su adatos apsauga
- 6, 10, 12, 20, 24 ir 50 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
- 2 arba 10 užpildytų švirkštų su *Ultrasafe Passive* adatos apsauga

Inhixa 8,000 TV (80 mg) / 0,8 ml yra 0,8 ml tirpalo:
- skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir mėlynos spalvos polipropileno stūmoklio koteliu. Švirkštai gali papildomai turėti įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo, arba rankines adatos apsaugas; arba
- skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir balta polikarbonato stūmoklio koteliu. Švirkštai gali papildomai turėti *UltraSafe Passive* įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo.

Tiekiamas pakuotėmis po:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 ir 50 užpildytų švirkštų
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 ir 50 užpildytų švirkštų su adatos apsauga
- 6, 10, 12, 20, 24 ir 50 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu
- 2 ir 10 užpildytų švirkštų su *Ultrasafe Passive* adatos apsauga

Inhixa 10,000 TV (100 mg)/1 ml yra 1 ml tirpalo:
- skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir mėlynos spalvos polipropileno stūmoklio koteliu. Švirkštai gali papildomai turėti įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo, arba rankines adatos apsaugas; arba
- skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir balta polikarbonato stūmoklio koteliu. Švirkštai gali papildomai turėti *UltraSafe Passive* įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo.

Tiekiamas pakuotėmis po:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 ir 50 užpildytų švirkštų
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 ir 50 užpildytų švirkštų su adatos apsauga
- 6, 10, 12, 20, 24 ir 50 užpildytų švirkštų su rankiniu adatos apsaugu

- 2 ir 10 užpildytų švirkštų su *Ultrasafe Passive* adatos apsauga

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

Gamintojas
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varšuva
Lenkija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

Република България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

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

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

United Kingdom (Northern Ireland)
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

***Inhixa* 12 000 TV (120 mg)/0,8 ml injekcinis tirpalas**
***Inhixa* 15 000 TV (150 mg)/1 ml injekcinis tirpalas**

enoksaparino natrio druska (*enoxaparinum natricum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistinį preparatą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

- Kas yra *Inhixa* ir kam jis vartojamas
- Kas žinotina prieš vartojant *Inhixa*
- Kaip vartoti *Inhixa*
- Galimas šalutinis poveikis
- Kaip laikyti *Inhixa*
- Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra *Inhixa* ir kam jis vartojamas

Inhixa sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos enoksaparino natrio druska, kuri yra mažos molekulinės masės heparinas (MMMH).

Inhixa veikia dviem būdais:
1) Sustabdo esamų kraujo krešulių didėjimą. Tai padeda organizmui juos suskaidyti ir apsaugoti nuo sukeliamo žalingo poveikio.
2) Neleidžia krešuliams susidaryti kraujyje.

Inhixa gali būti vartojamas nurodytais atvejais.
- Gydyti nuo kraujyje susidariusių krešulių.
- Apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo šiais atvejais:
  - prieš operaciją ir po jos;
  - kai sergate ūmine liga ir tam tikru laikotarpiu apribojamas gebėjimas judėti;
  - jei dėl vėžio susidarė kraujo krešulys, kad išvengtumėte tolesnio krešulių susidarymo;
  - kai sergate nestabiliąja krūtinės angina (yra būklė, kai širdis nepakankamai aprūpinama krauju);
  - po širdies priepuolio.
- Apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo dializės aparato (naudojamo sunkiomis inkstų ligomis sergantiems žmonėms) vamzdeliuose.

2. Kas žinotina prieš vartojant *Inhixa*

***Inhixa* vartoti negalima:**
- jeigu yra alergija enoksaparino natrio druskai arba bet kuriai pagalbinei šio vaistinio preparato medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Alerginės reakcijos požymiai yra išbėrimas, kvėpavimo arba rijimo pasunkėjimas, lūpų, veido, gerklės ar liežuvio patinimas;
- jeigu yra alergija heparinui arba kitiems mažos molekulinės masės heparinams, pvz., nadroparinui, tinzaparinui arba dalteparinui;

- jeigu paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvo pasireiškusi reakcija į hepariną, dėl kurios labai sumažėjo kraujo krešėjime dalyvaujančių kraujo plokštelių (trombocitų) skaičius (tokia reakcija yra vadinama heparino sukelta trombocitopenija) arba kraujyje yra antikūnų prieš enoksapariną;
- jeigu yra stiprus kraujavimas arba būklė, kai yra didelė kraujavimo rizika (pvz., skrandžio opa arbe neseniai atlikta smegenų ar akių operacija), įskaitant neseniai pasireiškusį kraujavimo sukeltą insultą;
- jeigu *Inhixa* vartojate gydymui nuo kraujyje susidariusių krešulių ir 24 valandų laikotarpiu planuojama sukelti spinalinę ar epidurinę anesteziją arba atlikti juosmeninę punkciją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Inhixa ir kitų mažos molekulinės masės heparinų grupei priklausančių vaistų **negalima keisti vienų kitais**, kadangi jie nėra visiškai tokie patys ir skiriasi jų aktyvumas bei vartojimo instrukcijos.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti *Inhixa,* jeigu:
- kada nors buvo pasireiškusi reakcija į hepariną, dėl kurios labai sumažėjo trombocitų kiekis;
- Jums bus atliekama spinalinė arba epidurinė anestezija, arba juosmeninė punkcija (žr. „Operacijos ir anestezijos“. Tarp šių procedūrų ir *Inhixa* vartojimo turi būti padaryta pertrauka;
- yra protezuoti širdies vožtuvai;
- yra endokarditas (vidinio širdies sluoksnio infekcinis uždegimas);
- yra buvusi skrandžio opa;
- neseniai buvo ištikęs insultas;
- yra didelis kraujospūdis;
- sergate cukriniu diabetu arba yra jo sukeltų akių kraujagyslių sutrikimų (vadinamoji diabetinė retinopatija);
- neseniai buvo atlikta akių ar smegenų operacija;
- esate senyvas (vyresnis kaip 65 metų) ir ypač jeigu esate vyresnis kaip 75 metų;
- yra inkstų funkcijos sutrikimų;
- yra kepenų funkcijos sutrikimų;
- kūno svoris yra per mažas ar per didelis;
- kalio kiekis kraujyje yra didelis (tai galima patikrinti kraujo tyrimu);
- vartojate vaistų, galinčių daryti įtaką kraujavimui (žr. toliau esantį skyrių „Kiti vaistai ir *Inhixa*“).

Prieš gydymo šiuo vaistu pradžią Jums galėjo būti atliktas **kraujo tyrimas**, be to, jis gali būti reguliariai atliekamas gydymo metu; toks tyrimas yra skirtas krešėjime dalyvaujančių kraujo plokštelių (trombocitų) skaičiui ir kalio kiekiui kraujyje nustatyti.

Vaikai ir paaugliai
Inhixa saugumas ir veiksmingumas dar neįvertintas atliekant injekcijas vaikams ar paaugliams.

Kiti vaistai ir *Inhixa*
Jeigu vartojate kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Varfarino, kito antikoagulianto, vartojamo kraujui skystinti.
- Acetilsalicilo rūgšties (dar vadinamos aspirinu arba ASR), klopidogrelio ar kitų vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo (taip pat žr. 3 skyriaus poskyrį „Kraujo krešėjimą slopinančio vaistinio preparato keitimas“).
- Injekcinio dekstrano, vartojamo kaip kraujo pakaitalas.
- Ibuprofeno, diklofenako, ketorolako ar kitų vaistų, vadinamų nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo ir vartojamų skausmui malšinti ir patinimui mažinti sergant artritu ir esant kitoms būklėms.
- Prednizolono, deksametazono ar kitų vaistų, skirtų astmai, reumatoidiniam artritui ir kitoms būklėms gydyti.
- Kalio kiekį kraujyje didinančių vaistų, pvz., kalio druskų, šlapimo išsiskyrimą skatinančių vaistų, kai kurių vaistų nuo širdies sutrikimų.

Operacijos ir anestetikai
Jeigu Jums ketinama atlikti stuburo punkciją ar operaciją, kurios metu bus taikoma epidurinė ar spinalinė anestezija, pasakykite savo gydytojui, kad vartojate *Inhixa*. Žr. „*Inhixa* vartoti negalima“. Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu yra bet kokių stuburo problemų arba kada nors buvo atlikta stuburo operacija.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistinį preparatą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.
Jeigu esate nėščia ir Jums yra protezuotas širdies vožtuvas, gali būti padidėjusi kraujo krešulių susidarymo rizika. Jūsų gydytojas tai aptars su Jumis.

Jeigu žindote kūdikį arba planuojate maitinti krūtimi, tai prieš vartodama šį vaistinį preparatą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Inhixa gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Atsekamumas
Svarbu registruoti *Inhixa* serijos numerį. Todėl kiekvieną kartą, kai gaunate naują *Inhixa* pakuotę, užsirašykite datą ir serijos numerį (kuris yra ant pakuotės po „Serijos numeris“) ir laikykite šią informaciją saugioje vietoje.

***Inhixa* sudėtyje yra natrio**
Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti *Inhixa*

Visada vartokite šį vaistinį preparatą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Vartojant šį vaistinį preparatą
- - Paprastai *Inhixa* suleidžia gydytojas arba slaugytojas, kadangi tai injekcinis vaistas.
- Išleidus Jus į namus, gali reikėti ir toliau vartoti *Inhixa* ir patiems jį susileisti (žr. toliau pateiktas instrukcijas, kaip tai padaryti).
- *Inhixa* paprastai leidžiamas po oda (į poodį).
- *Inhixa* gali būti leidžiamas į veną po tam tikro tipo širdies priepuolio arba operacijos.
- *Inhixa* galima suleisti į iš organizmo išeinantį vamzdelį (arterinę atšaką) dializės seanso pradžioje.

Inhixa negalima leisti į raumenis.

Kiek vaistinio preparato Jums bus paskirta
- Gydytojas nuspręs, kiek *Inhixa* Jums skirti. Dozė priklausys nuo priežasties, dėl kurios šis vaistas yra vartojamas.
- Jeigu yra inkstų funkcijos sutrikimų, Jums gali būti skirta mažesnė *Inhixa* dozė.

1. Gydymas nuo kraujyje susidariusių krešulių
- Įprastinė dozė yra po 150 TV (1,5 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio kartą per parą arba 100 TV (1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio du kartus per parą.
- Kiek laiko reikės vartoti *Inhixa*, nuspręs gydytojas.

2. Krešulių susidarymo kraujyje slopinimas toliau išvardytomis situacijomis
   - ❖ *Operacija ar laikotarpis, kai dėl ligos apribojama galimybė judėti*
     - Dozė priklausys nuo to, kokia yra krešulio atsiradimo rizika. Jums kasdien bus leidžiama 2 000 TV (20 mg) arba 4 000 TV (40 mg) *Inhixa* dozė.

- Jeigu Jums bus atliekama operacija, pirma dozė paprastai yra suleidžiama iki operacijos likus 2 valandoms arba 12 valandų.
- Jeigu Jūsų gebėjimas judėti yra apribotas dėl ligos, paprastai kasdien leidžiama 4 000 TV (40 mg) *Inhixa* dozė.
- Kiek laiko reikės vartoti *Inhixa*, nuspręs gydytojas.

❖ *Būklė po širdies priepuolio*

Inhixa galima vartoti dviem širdies priepuolio tipams gydyti: vadinamajam STEMI (miokardo infarktui su ST segmento pakilimu) ir ne STEMI (NSTEMI). Skirta *Inhixa* dozė priklausys nuo Jūsų amžiaus ir Jus ištikusio širdies priepuolio tipo.

NSTEMI tipo širdies priepuolis:
- Įprastinė dozė yra 100 TV (1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, ji leidžiama kas 12 valandų.
- Paprastai gydytojas nurodo kartu vartoti ir acetilsalicilo rūgšties (aspirino).
- Kiek laiko reikės vartoti *Inhixa*, nuspręs gydytojas.

STEMI tipo širdies priepuolis, jeigu esate jaunesni kaip 75 metų:
- Į veną bus suleista pradinė 3 000 TV (30 mg) *Inhixa* dozė.
- Tuo pat metu bus pradėta *Inhixa* leisti po oda (į poodį). Įprastinė dozė yra 100 TV (1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, ji leidžiama kas 12 valandų.
- Paprastai gydytojas nurodo kartu vartoti ir acetilsalicilo rūgšties (aspirino).
- Kiek laiko reikės vartoti *Inhixa*, nuspręs gydytojas.

STEMI tipo širdies priepuolis, jeigu esate 75 metų arba vyresni:
- Įprastinė dozė yra 75 TV (0,75 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, ji leidžiama kas 12 valandų.
- Didžiausia *Inhixa* dozė, kuri gali būti suleista pirmųjų dviejų injekcijų metu, yra 7500 TV (75 mg).
- Kiek laiko reikės vartoti *Inhixa*, nuspręs gydytojas.

Pacientai, kuriems atliekama vadinamoji perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI)

Gydytojas, atsižvelgdamas į paskutinės *Inhixa* dozės suleidimo laiką, gali nuspręsti prieš PVAI procedūrą skirti papildomą *Inhixa* dozę. Ji bus suleista į veną.

3. Kraujo krešulių susidarymo dializės aparate slopinimas
   - Įprastinė dozė yra 100 TV (1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio.
   - *Inhixa* suleidžiamas į iš organizmo išeinantį vamzdelį (arterinę atšaką) dializės seanso pradžioje. Tokios dozės paprastai pakanka 4 valandų seansui. Vis dėlto gydytojas gali nuspręsti skirti papildomą 50–100 TV (0,5–1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio dozę, jeigu reikia.

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą be adatos apsaugos įtaiso

Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant Inhixa
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomų išvaizdos pokyčių, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.

- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kur ketinate leisti vaistinio preparato. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti Inhixa

1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.

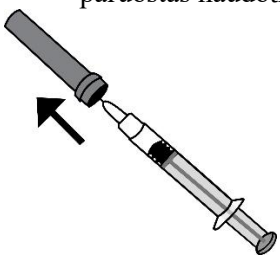
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.

3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.

5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir išmeskite jį. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

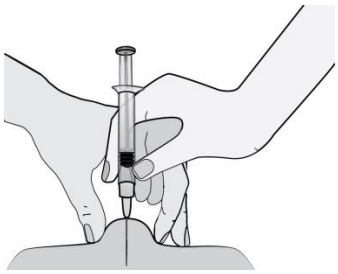


Prieš atlikdami injekciją **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



8) Nykščiu spauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą.



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kaip pačiam atlikti *Inhixa* injekciją, naudojant užpildytą švirkštą su adatos apsaugos įtaisu

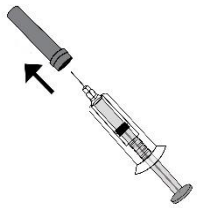
Jūsų užpildytas švirkštas turi prijungtą adatos apsaugos įtaisą, kuris skirtas apsaugoti nuo sužeidimo adata.
Jei galite pats susileisti šį vaistinį preparatą, Jūsų gydytojas ar slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Nemėginkite susileisti, jeigu nebuvote išmokyti, kaip tai padaryti. Jeigu abejojate, kaip tai daryti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš susileidžiant *Inhixa*
- Patikrinkite vaistinio preparato tinkamumo laiką. Nevartokite pasibaigus tinkamum laikui.
- Patikrinkite, ar švirkštas nepažeistas ir ar skystis jame yra skaidrus. Jei ne, naudokite kitą švirkštą.
- Pastebėjus matomų išvaizdos pokyčių, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
- Įsitikinkite, kad žinote, kokį kiekį ketinate leisti.
- Patikrinkite, ar paskutinė injekcija nesukėlė jokio odos paraudimo, odos spalvos pokyčio, patinimo, šlapiavimo, ar injekcijos vieta vis dar skausminga. Jei taip, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Nuspręskite, kur ketinate leisti vaistinio preparato. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu. Šis vaistas turi būti suleidžiamas iškart po oda į pilvą, bet ne per arti bambos ar kokio nors randėjančio audinio (ne mažiau kaip 5 cm atstumu).
- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Nurodymai, kaip pačiam susileisti *Inhixa*
1) Nusiplaukite su muilu ir vandeniu rankas ir odos sritį, į kurią leisite vaistus. Nusausinkite.
2) Atsisėskite arba atsigulkite patogiai, kad jaustumėtės atsipalaidavę. Įsitikinkite, kad galite matyti vietą, į kurią ketinate leisti vaistinio preparato. Idealiai atsisėsti tinka fotelis, gilus krėslas ar lova su pagalvėmis, į kurias atsiremsite.
3) Pasirinkite pilvo sritį kairėje ar dešinėje pusėje. Turėtų būti išlaikytas ne mažiau kaip 5 cm atstumas nuo bambos ar toliau nuo jos į šonus.

Atminkite, kad leisti vaistus reikia ne arčiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos, įbrėžimų ar kraujosruvų. Keiskite kairiąją ir dešiniąją pilvo puses kiekvienos injekcijos metu, priklausomai nuo to, kurioje pusėje paskutinį kartą leidote vaistinį preparatą.

4) Iš dėžutės išimkite lizdinę plastiko pakuotę su užpildytu švirkštu. Atidarykite lizdinę pakuotę ir išimkite užpildytą švirkštą.
5) Atsargiai nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį ir jį išmeskite. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti.

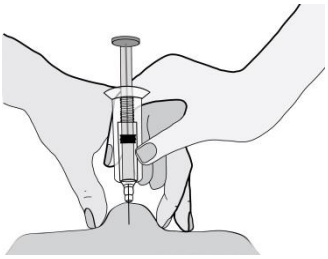


Prieš atlikdami injekciją **nespauskite** stūmoklio. Nuėmę adatos dangtelį, neleiskite jai liestis su kitais paviršiais. Tai yra būtina, kad adata išliktų švari (sterili).

6) Rankoje, kuria Jūs rašote, laikykite švirkštą (kaip pieštuką), o kitos rankos smiliumi ir nykščiu švelniai suimkite nuvalytą pilvo odos plotą, kad susidarytų odos raukšlė;

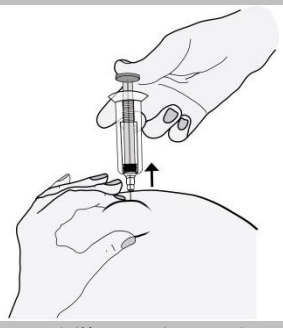
Įsitikinkite, kad **laikote odos raukšlę visos injekcijos metu.**

7) Laikykite švirkštą adatą nukreipę statmenai žemyn (vertikaliai 90° kampu). Įsmeikite visą adatą į odos raukšlę.



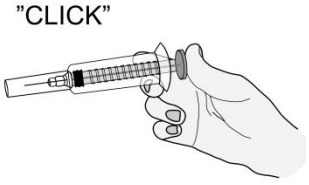
8) Nykščiu spauskite stūmoklį žemyn. Tokiu būdu vaistas bus suleistas į riebalinį pilvo audinį. Įsitikinkite, kad laikote odos raukšlę visos injekcijos metu**.**

9) Ištraukite tiesiai laikomą adatą. Neatleiskite stūmoklio!



Norėdami išvengti kraujosruvų, susileidę vaistinio preparato nemasažuokite injekcijos vietos.

10) Stipriai paspauskite švirkšto stūmoklį. Adatos apsauga, kuri turi plastmasinio cilindro formą, automatiškai persistums ant adatos ir visiškai ją uždengs.



11) Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Talpyklės dangtį sandariai uždarykite ir pačią talpyklę padėkite į vaikams nepasiekiamą vietą.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Negalima jos išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Kraujo krešėjimą slopinančio vaistinio preparato keitimas

- *Kraują skystinančių vaistų, vadinamų vitamino K antagonistais (pvz., varfarino) vartojimo vietoj „Inhixa“ pradėjimas*
  Gydytojas nurodys atlikti kraujo tyrimą, vadinamą TNS, ir pagal jo rezultatus nurodys, kada nutraukti *Inhixa* vartojimą.

- *„Inhixa“ vartojimo vietoj kraują skystinančių vaistų, vadinamų vitamino K antagonistais (pvz., varfarino) pradėjimas*
  Nutraukite vitamino K antagonisto vartojimą. Gydytojas nurodys atlikti kraujo tyrimą, vadinamą TNS, ir pagal jo rezultatus nurodys, kada pradėti *Inhixa* vartojimą.

- *Tiesioginio poveikio geriamųjų kraujo krešėjimą mažinančių vaistų (pvz., apiksabano, dabigatrano, edoksabano, rivaroksabano) vartojimo vietoj „Inhixa“ pradėjimas*
  Nutraukite *Inhixa* vartojimą. Tiesioginio poveikio geriamųjų kraujo krešėjimą mažinančių vaistų vartojimą pradėkite iki numatyto kitos *„Inhixa“* injekcijos laiko likus 0–2 valandoms ir po to vartojimą tęskite kaip įprasta.

- *„Inhixa“ vartojimo vietoj tiesioginio poveikio geriamųjų kraujo krešėjimą mažinančių vaistų pradėjimas*
  Nutraukite tiesioginio poveikio geriamojo kraują skystinančio vaistinio preparato vartojimą. Nepradėkite *Inhixa* vartojimo tol, kol po paskutiniosios geriamojo kraują skystinančio vaistinio preparato dozės pavartojimo nepraeis 12 valandų.

Ką daryti pavartojus per didelę *Inhixa* dozę?
Jeigu manote, kad pavartojote per didelę ar per mažą *Inhixa* dozę, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, net jeigu neatsirado jokių sutrikimų požymių. Jeigu vaikas atsitiktinai susileido arba nurijo *Inhixa*, nedelsdami vežkite jį į ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti *Inhixa*
Jeigu pamiršote susileisti vaistinio preparato dozę, susileiskite ją, kai tik prisiminsite. Negalima tą pačią dieną vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Dienoraščio pildymas Jums padės nepraleisti dozės.

Nustojus vartoti *Inhixa*
Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaistinio preparato vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
Svarbu, kad Jūs tęstumėte *Inhixa* injekcijas tol, kol gydytojas nuspręs jo vartojimą nutraukti. Jeigu nutrauksite vaistinio preparato vartojimą, gali susidaryti kraujo krešulys, kuris gali būti labai pavojingas.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Inhixa, kaip ir kiti antikoaguliantai (vaistai, slopinantys kraujo krešėjimą), gali sukelti kraujavimą, kuris gali būti pavojingas gyvybei. Kai kuriais atvejais kraujavimas gali nebūti akivaizdus.

Jeigu pasireiškia bet koks kraujavimas, kuris nesustoja savaime, arba jeigu atsiranda stipraus kraujavimo požymių (didelis silpnumas, nuovargis, blyškumas, svaigulys, galvos skausmas ar neaiškios priežasties sukeltas patinimas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
Gydytojas gali nuspręsti atidžiau Jus stebėti arba pakeisti vartojamą vaistinį preparatą.

Nutraukite *Inhixa* vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, jeigu atsiranda bet kokių sunkios alerginės reakcijos požymių (tokių kaip kvėpavimo pasunkėjimas ir lūpų, burnos, gerklės ar akių patinimas).

Nutraukite enoksaparino vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebėjote kurį nors iš šių simptomų:
- raudonas, žvynuotas, išplitęs išbėrimas su poodiniais gumbeliais ir pūslelėmis, lydimas karščiavimo. Paprastai simptomai atsiranda gydymo pradžioje (ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė).

Toliau išvardytais atvejais nedelsdami pasitarkite su gydytoju.
- Jeigu atsiranda bet kokių kraujagyslių užsikimšimo krešuliu požymių, pvz.:
  - vienos kojos mėšlungio pobūdžio skausmas, karštis ar patinimas (tai yra giliųjų venų trombozės simptomai);
  - dusulys, krūtinės skausmas, alpulys ar kraujo atkosėjimas (tai yra plaučių embolijos simptomai).
- Jeigu atsiranda išbėrimas poodinėmis tamsiai raudonomis dėmėmis, neišnykstančiomis jas paspaudus.

Gydytojas gali nurodyti atlikti kraujo tyrimą, kad patikrintų trombocitų skaičių.

Bendrasis galimo šalutinio poveikio sąrašas

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)
- Kraujavimas.
- Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)
- Lengviau nei įprasta atsirandančios kraujosruvos. Tokio poveikio priežastis gali būti kraujo sutrikimas (mažas trombocitų skaičius).
- Rausvos odos dėmės. Didesnė tokio poveikio tikimybė yra *Inhixa* injekcijos vietoje.
- Odos išbėrimas (ruplės, dilgėlinė).
- Niežtinti raudona oda.
- Kraujosruvos ar skausmas injekcijos vietoje.
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius.
- Didelis trombocitų skaičius kraujyje.
- Galvos skausmas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)
- Staiga atsiradęs stiprus galvos skausmas. Tai gali būti kraujavimo į smegenis požymis.
- Tempimo ar patinimo pojūtis skrandyje. Tokį poveikį gali sukelti kraujavimas į skrandį.
- Didelis, raudonas, netaisyklingos formos odos pažeidimas su pūslėmis arba be jų.
- Odos dirginimas (lokalus dirginimas).
- Odos arba akių pageltimas ir šlapimo patamsėjimas. Tai gali būti kepenų funkcijos sutrikimo požymiai.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)
- Sunki alerginė reakcija. Galimi požymiai yra išbėrimas, rijimo ar kvėpavimo sutrikimas, lūpų, veido, gerklės ar liežuvio patinimas.
- Kalio kiekio kraujyje padidėjimas. Toks poveikis yra labiau tikėtinas žmonėms, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimų arba kurie serga cukriniu diabetu. Gydytojas galės tai patikrinti atlikdamas kraujo tyrimą.
- Baltųjų kraujo kūnelių (vadinamų eozinofilais) skaičiaus padidėjimas kraujyje. Gydytojas galės tai patikrinti atlikdamas kraujo tyrimą.
- Plaukų slinkimas.
- Osteoporozė (būklė, kai kaulai yra labiau linkę lūžti) po ilgalaikio vartojimo.
- Dilgčiojimas, tirpimas ir raumenų silpnumas (ypač apatinėje kūno dalyje) atlikus juosmeninę punkciją arba sukėlus spinalinę anesteziją.
- Šlapinimosi arba tuštinimosi kontrolės sutrikimas (negalėjimas kontroliuoti, kada eiti į tualetą).
- Sukietėjimų arba gumbų atsiradimas injekcijos vietoje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytoju arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaistinio preparato saugumą.

5. Kaip laikyti *Inhixa*

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.
Praskiestą tirpalą reikia suvartoti per 8 valandas.

Pastebėjus matomų tirpalo išvaizdos pokyčių, šio vaisto vartoti negalima.

Inhixa užpildyti švirkštai skirti tik vienkartiniam naudojimui. Nesuvartotą vaistą reikia sunaikinti. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

***Inhixa* sudėtis**
- Veiklioji medžiaga yra enoksaparino natrio druska.
  Kiekviename mililitre yra 15 000 TV (150 mg) enoksaparino natrio druskos
  Kiekviename 0,8 ml užpildytame švirkšte yra 12000 TV (120 mg) enoksaparino natrio druskos.
  Kiekviename 1 ml užpildytame švirkšte yra 15 000 TV (150 mg) enoksaparino natrio druskos.
- Pagalbinė medžiaga yra injekcinis vanduo.

***Inhixa* išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Inhixa 12 000 TV (120 mg)/0.8 ml yra 0,8 ml tirpalo:
skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir violetinės spalvos polipropileno stūmoklio koteliu.
Švirkštai gali papildomai turėti įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo.

Tiekiamas pakuotėmis po:
- 2, 10 arba 30 užpildytų švirkštų
- 10 arba 30 užpildytų švirkštų su adatos apsauga

Inhixa 15 000 TV (150 mg)/1 ml yra 1 ml tirpalo:
skaidriame bespalviame I tipo neutralaus stiklo švirkšte su fiksuota adata ir adatos gaubteliu, uždarytame chlorobutilo gumos kamščiu ir violetinės spalvos polipropileno stūmoklio koteliu.
Švirkštai gali papildomai turėti įtaisą, saugantį nuo įsidūrimo adata po injekcijos atlikimo.

Tiekiamas pakuotėmis po:
- 2, 10 arba 30 užpildytų švirkštų
- 10 arba 30 užpildytų švirkštų su adatos apsauga

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11

1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

Gamintojas
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varšuva
Lenkija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

United Kingdom (Northern Ireland)
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

***Inhixa* 30 000 TV (300 mg)/3 ml injekcinis tirpalas daugiadozėje talpyklėje**
***Inhixa* 50 000 TV (500 mg)/5 ml injekcinis tirpalas daugiadozėje talpyklėje**
***Inhixa* 100 000 TV (1000 mg)/10 ml injekcinis tirpalas daugiadozėje talpyklėje**

enoksaparino natrio druska (*enoxaparinum natricum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistinį preparatą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1 Kas yra *Inhixa* ir kam jis vartojamas
2 Kas žinotina prieš vartojant *Inhixa*
3 Kaip vartoti *Inhixa*
4 Galimas šalutinis poveikis
5 Kaip laikyti *Inhixa*
6 Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra *Inhixa* ir kam jis vartojamas

Inhixa sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos enoksaparino natrio druska, kuri yra mažos molekulinės masės heparinas (MMMH).

Inhixa veikia dviem būdais:
1) Sustabdo esamų kraujo krešulių didėjimą. Tai padeda organizmui juos suskaidyti ir apsaugoti nuo sukeliamo žalingo poveikio.
2) Neleidžia krešuliams susidaryti kraujyje.

Inhixa gali būti vartojamas nurodytais atvejais.
- Gydyti nuo kraujyje susidariusių krešulių.
- Apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo šiais atvejais:
  - prieš operaciją ir po jos;
  - kai sergate ūmine liga ir tam tikru laikotarpiu apribojamas gebėjimas judėti;
  - jei dėl vėžio susidarė kraujo krešulys, kad išvengtumėte tolesnio krešulių susidarymo;
  - kai sergate nestabiliąja krūtinės angina (yra būklė, kai širdis nepakankamai aprūpinama krauju);
  - po širdies priepuolio.
- Apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo dializės aparato (naudojamo sunkiomis inkstų ligomis sergantiems žmonėms) vamzdeliuose.

2. Kas žinotina prieš vartojant *Inhixa*

***Inhixa* vartoti negalima:**
- jeigu yra alergija enoksaparino natrio druskai arba bet kuriai pagalbinei šio vaistinio preparato medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Alerginės reakcijos požymiai yra išbėrimas, kvėpavimo arba rijimo pasunkėjimas, lūpų, veido, gerklės ar liežuvio patinimas;
- jeigu yra alergija heparinui arba kitiems mažos molekulinės masės heparinams, pvz., nadroparinui, tinzaparinui arba dalteparinui;

- jeigu paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvo pasireiškusi reakcija į hepariną, dėl kurios labai sumažėjo kraujo krešėjime dalyvaujančių kraujo plokštelių (trombocitų) skaičius (tokia reakcija yra vadinama heparino sukelta trombocitopenija) arba kraujyje yra antikūnų prieš enoksapariną;
- jeigu yra stiprus kraujavimas arba būklė, kai yra didelė kraujavimo rizika (pvz., skrandžio opa arbe neseniai atlikta smegenų ar akių operacija), įskaitant neseniai pasireiškusį kraujavimo sukeltą insultą;
- jeigu *Inhixa* vartojate gydymui nuo kraujyje susidariusių krešulių ir 24 valandų laikotarpiu planuojama sukelti spinalinę ar epidurinę anesteziją arba atlikti juosmeninę punkciją;
- jeigu pacientas yra neišnešiotas naujagimis arba naujagimis iki 1 mėnesio amžiaus dėl sunkaus toksiškumo rizikos, įskaitant nuo normos nukrypusį kvėpavimą („uždusimo sindromas“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Inhixa ir kitų mažos molekulinės masės heparinų grupei priklausančių vaistų **negalima keisti vienų kitais**, kadangi jie nėra visiškai tokie patys ir skiriasi jų aktyvumas bei vartojimo instrukcijos.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti *Inhixa,* jeigu:
- kada nors buvo pasireiškusi reakcija į hepariną, dėl kurios labai sumažėjo trombocitų kiekis;
- Jums bus atliekama spinalinė arba epidurinė anestezija, arba juosmeninė punkcija (žr. „Operacijos ir anestezijos“. Tarp šių procedūrų ir *Inhixa* vartojimo turi būti padaryta pertrauka;
- yra protezuoti širdies vožtuvai;
- yra endokarditas (vidinio širdies sluoksnio infekcinis uždegimas);
- yra buvusi skrandžio opa;
- neseniai buvo ištikęs insultas;
- yra didelis kraujospūdis;
- sergate cukriniu diabetu arba yra jo sukeltų akių kraujagyslių sutrikimų (vadinamoji diabetinė retinopatija);
- neseniai buvo atlikta akių ar smegenų operacija;
- esate senyvas (vyresnis kaip 65 metų) ir ypač jeigu esate vyresnis kaip 75 metų;
- yra inkstų funkcijos sutrikimų;
- yra kepenų funkcijos sutrikimų;
- kūno svoris yra per mažas ar per didelis;
- kalio kiekis kraujyje yra didelis (tai galima patikrinti kraujo tyrimu);
- vartojate vaistų, galinčių daryti įtaką kraujavimui (žr. toliau esantį skyrių „Kiti vaistai ir *Inhixa*“).

Prieš gydymo šiuo vaistu pradžią Jums galėjo būti atliktas **kraujo tyrimas**, be to, jis gali būti reguliariai atliekamas gydymo metu; toks tyrimas yra skirtas krešėjime dalyvaujančių kraujo plokštelių (trombocitų) skaičiui ir kalio kiekiui kraujyje nustatyti.

Vaikai ir paaugliai
Inhixa saugumas ir veiksmingumas vaikams ar paaugliams neištirti.

Kiti vaistai ir *Inhixa*
Jeigu vartojate kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Varfarino, kito antikoagulianto, vartojamo kraujui skystinti.
- Acetilsalicilo rūgšties (dar vadinamos aspirinu ar ASR), klopidogrelio ar kitų vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo (taip pat žr. 3 skyriaus poskyrį „Kraujo krešėjimą slopinančio vaistinio preparato keitimas“).
- Injekcinio dekstrano, vartojamo kaip kraujo pakaitalas.
- Ibuprofeno, diklofenako, ketorolako ar kitų vaistų, vadinamų nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo ir vartojamų skausmui malšinti ir patinimui mažinti sergant artritu ir esant kitoms būklėms.
- Prednizolono, deksametazono ar kitų vaistų, skirtų astmai, reumatoidiniam artritui ir kitoms būklėms gydyti.

- Kalio kiekį kraujyje didinančių vaistų, pvz., kalio druskų, šlapimo išsiskyrimą skatinančių vaistų, kai kurių vaistų nuo širdies sutrikimų.

Operacijos ir anestetikai
Jeigu Jums ketinama atlikti stuburo punkciją ar operaciją, kurios metu bus taikoma epidurinė ar spinalinė anestezija, pasakykite savo gydytojui, kad vartojate *Inhixa*. Žr. skyrių „*Inhixa* vartoti negalima“. Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu yra bet kokių stuburo problemų arba kada nors buvo atlikta stuburo operacija.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistinį preparatą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.
Jeigu esate nėščia ir Jums yra protezuotas širdies vožtuvas, gali būti padidėjusi kraujo krešulių susidarymo rizika. Jūsų gydytojas tai aptars su Jumis.

Jeigu žindote kūdikį arba planuojate maitinti krūtimi, tai prieš vartodama šį vaistinį preparatą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Inhixa gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Atsekamumas
Svarbu registruoti *Inhixa* serijos numerį. Todėl kiekvieną kartą, kai gaunate naują *Inhixa* pakuotę, užsirašykite datą ir serijos numerį (nurodytas ant pakuotės) ir laikykite šią informaciją saugioje vietoje.

***Inhixa* sudėtyje yra natrio**
Šio vaistinio preparato rekomenduojamame dozės intervale yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

***Inhixa* sudėtyje yra benzilo alkoholio**
Inhixa sudėtyje yra benzilo alkoholio (45 mg/3 ml; 75 mg/5 ml; 150 mg/10 ml). Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Mažiems vaikams benzilo alkoholis siejamas su sunkaus šalutinio poveikio, įskaitant kvėpavimo sutrikimą (vadinamąjį žiobčiojimo sindromą), rizika.
Neduokite savo naujagimiui (iki 4 savaičių), nebent tai patarė gydytojas.
Nevartokite ilgiau nei savaitę mažiems vaikams (jaunesniems kaip 3 metų), nebent tai patarė gydytojas arba vaistininkas.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu sergate kepenų ar inkstų ligomis, esate nėščia arba žindote kūdikį, kadangi didelis benzilo alkoholio kiekis gali kauptis Jūsų organizme ir sukelti šalutinį poveikį (vadinamąją metabolinę acidozę).

3. Kaip vartoti *Inhixa*

Visada vartokite šį vaistinį preparatą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Vartojant šį vaistinį preparatą
- Paprastai *Inhixa* suleidžia gydytojas arba slaugytojas, kadangi tai injekcinis vaistas.
- Išleidus Jus į namus, gali reikėti ir toliau vartoti *Inhixa* ir patiems jį susileisti.
- *Inhixa* paprastai leidžiamas po oda (į poodį).
- *Inhixa* gali būti leidžiamas į veną po tam tikro tipo širdies priepuolio arba operacijos.
- *Inhixa* galima suleisti į iš organizmo išeinantį vamzdelį (arterinę atšaką) dializės seanso pradžioje.

Inhixa negalima leisti į raumenis.

Kiek vaistinio preparato Jums bus paskirta
- Gydytojas nuspręs, kiek *Inhixa* Jums skirti. Dozė priklausys nuo priežasties, dėl kurios šis vaistas yra vartojamas.
- Jeigu yra inkstų funkcijos sutrikimų, Jums gali būti skirta mažesnė *Inhixa* dozė.

1. Gydymas nuo kraujyje susidariusių krešulių
- Įprastinė dozė yra po 150 TV (1,5 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio kartą per parą arba 100 TV (1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio du kartus per parą.
- Kiek laiko reikės vartoti *Inhixa*, nuspręs gydytojas.

2. Krešulių susidarymo kraujyje slopinimas toliau išvardytomis situacijomis

❖ *Operacija ar laikotarpis, kai dėl ligos apribojama galimybė judėti*
- Dozė priklausys nuo to, kokia yra krešulio atsiradimo rizika. Jums kasdien bus leidžiama 2 000 TV (20 mg) arba 4 000 TV (40 mg) *Inhixa* dozė.
- Jeigu Jums bus atliekama operacija, pirma dozė paprastai yra suleidžiama iki operacijos likus 2 valandoms arba 12 valandų.
- Jeigu Jūsų gebėjimas judėti yra apribotas dėl ligos, paprastai kasdien leidžiama 4 000 TV (40 mg) *Inhixa* dozė.
- Kiek laiko reikės vartoti *Inhixa*, nuspręs gydytojas.

❖ *Būklė po širdies priepuolio*

Inhixa galima vartoti dviem širdies priepuolio tipams gydyti: vadinamajam STEMI (miokardo infarktui su ST segmento pakilimu) ir ne STEMI (NSTEMI). Skirta *Inhixa* dozė priklausys nuo Jūsų amžiaus ir Jus ištikusio širdies priepuolio tipo.

NSTEMI tipo širdies priepuolis:
- Įprastinė dozė yra 100 TV (1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, ji leidžiama kas 12 valandų.
- Paprastai gydytojas nurodo kartu vartoti ir acetilsalicilo rūgšties (aspirino).
- Kiek laiko reikės vartoti *Inhixa*, nuspręs gydytojas.

STEMI tipo širdies priepuolis, jeigu esate jaunesni kaip 75 metų:
- Į veną bus suleista pradinė 3 000 TV (30 mg) *Inhixa* dozė.
- Tuo pat metu bus pradėta *Inhixa* leisti po oda (į poodį). Įprastinė dozė yra 100 TV (1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, ji leidžiama kas 12 valandų.
- Paprastai gydytojas nurodo kartu vartoti ir acetilsalicilo rūgšties (aspirino).
- Kiek laiko reikės vartoti *Inhixa*, nuspręs gydytojas.

STEMI tipo širdies priepuolis, jeigu esate 75 metų arba vyresni:
- Įprastinė dozė yra 75 TV (0,75 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, ji leidžiama kas 12 valandų.
- Didžiausia *Inhixa* dozė, kuri gali būti suleista pirmųjų dviejų injekcijų metu, yra 7500 TV (75 mg).
- Kiek laiko reikės vartoti *Inhixa*, nuspręs gydytojas.

Pacientai, kuriems atliekama vadinamoji perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI)
Gydytojas, atsižvelgdamas į paskutinės *Inhixa* dozės suleidimo laiką, gali nuspręsti prieš PVAI procedūrą skirti papildomą *Inhixa* dozę. Ji bus suleista į veną.

3. Kraujo krešulių susidarymo dializės aparate slopinimas
- Įprastinė dozė yra 100 TV (1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio.
- *Inhixa* suleidžiamas į iš organizmo išeinantį vamzdelį (arterinę atšaką) dializės seanso pradžioje. Tokios dozės paprastai pakanka 4 valandų seansui. Vis dėlto gydytojas gali nuspręsti skirti papildomą 50–100 TV (0,5–1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio dozę, jeigu reikia.

Kraujo krešėjimą slopinančio vaistinio preparato keitimas

- *Kraują skystinančių vaistų, vadinamų vitamino K antagonistais (pvz., varfarino) vartojimo vietoj „Inhixa“ pradėjimas*
  Gydytojas nurodys atlikti kraujo tyrimą, vadinamą TNS, ir pagal jo rezultatus nurodys, kada nutraukti *Inhixa* vartojimą.

- *„Inhixa“ vartojimo vietoj kraują skystinančių vaistų, vadinamų vitamino K antagonistais (pvz., varfarino) pradėjimas*
  Nutraukite vitamino K antagonisto vartojimą. Gydytojas nurodys atlikti kraujo tyrimą, vadinamą TNS, ir pagal jo rezultatus nurodys, kada pradėti *Inhixa* vartojimą.

- *Tiesioginio poveikio geriamųjų kraujo krešėjimą mažinančių vaistų (pvz., apiksabano, dabigatrano, edoksabano, rivaroksabano) vartojimo vietoj „Inhixa“ pradėjimas*
  Nutraukite *Inhixa* vartojimą. Tiesioginio poveikio geriamųjų kraujo krešėjimą mažinančių vaistų vartojimą pradėkite iki numatyto kitos *Inhixa* injekcijos laiko likus 0–2 valandoms ir po to vartojimą tęskite kaip įprasta.

- *„Inhixa“ vartojimo vietoj tiesioginio poveikio geriamųjų kraujo krešėjimą mažinančių vaistų pradėjimas*
  Nutraukite tiesioginio poveikio geriamojo kraują skystinančio vaistinio preparato vartojimą. Nepradėkite *Inhixa* vartojimo tol, kol po paskutiniosios geriamojo kraują skystinančio vaistinio preparato dozės pavartojimo nepraeis 12 valandų.

Ką daryti pavartojus per didelę *Inhixa* dozę?
Jeigu manote, kad pavartojote per didelę ar per mažą *Inhixa* dozę, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, net jeigu neatsirado jokių sutrikimų požymių. Jeigu vaikas atsitiktinai susileido arba nurijo *Inhixa*, nedelsdami vežkite jį į ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti *Inhixa*
Jeigu pamiršote susileisti vaistinio preparato dozę, susileiskite ją, kai tik prisiminsite. Negalima tą pačią dieną vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Dienoraščio pildymas Jums padės nepraleisti dozės.

Nustojus vartoti *Inhixa*
Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaistinio preparato vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
Svarbu, kad Jūs tęstumėte *Inhixa* injekcijas tol, kol gydytojas nuspręs jo vartojimą nutraukti. Jeigu nutrauksite vaistinio preparato vartojimą, gali susidaryti kraujo krešulys, kuris gali būti labai pavojingas.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Inhixa, kaip ir kiti antikoaguliantai (vaistai, slopinantys kraujo krešėjimą), gali sukelti kraujavimą, kuris gali būti pavojingas gyvybei. Kai kuriais atvejais kraujavimas gali nebūti akivaizdus.

Jeigu pasireiškia bet koks kraujavimas, kuris nesustoja savaime, arba jeigu atsiranda stipraus kraujavimo požymių (didelis silpnumas, nuovargis, blyškumas, svaigulys, galvos skausmas ar neaiškios priežasties sukeltas patinimas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
Gydytojas gali nuspręsti atidžiau Jus stebėti arba pakeisti vartojamą vaistinį preparatą.

Nutraukite *Inhixa* vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, jeigu atsiranda bet kokių sunkios alerginės reakcijos požymių (tokių kaip kvėpavimo pasunkėjimas ir lūpų, burnos, gerklės ar akių patinimas).

Nutraukite enoksaparino vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebėjote kurį nors iš šių simptomų:
- raudonas, žvynuotas, išplitęs išbėrimas su poodiniais gumbeliais ir pūslelėmis, lydimas karščiavimo. Paprastai simptomai atsiranda gydymo pradžioje (ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė).

Toliau išvardytais atvejais nedelsdami pasitarkite su gydytoju.
- jeigu atsiranda bet kokių kraujagyslių užsikimšimo krešuliu požymių, pvz.:
  - vienos kojos mėšlungio pobūdžio skausmas, karštis ar patinimas (tai yra giliųjų venų trombozės simptomai);
  - dusulys, krūtinės skausmas, alpulys ar kraujo atkosėjimas (tai yra plaučių embolijos simptomai).
- jeigu atsiranda skausmingas išbėrimas poodinėmis tamsiai raudonomis dėmėmis, neišnykstančiomis jas paspaudus.

Gydytojas gali nurodyti atlikti kraujo tyrimą, kad patikrintų trombocitų skaičių.

Bendrasis galimo šalutinio poveikio sąrašas
Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)
- Kraujavimas.
- Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)
- Lengviau nei įprasta atsirandančios kraujosruvos. Tokio poveikio priežastis gali būti kraujo sutrikimas (mažas trombocitų skaičius).
- Rausvos odos dėmės. Didesnė tokio poveikio tikimybė yra *Inhixa* injekcijos vietoje.
- Odos išbėrimas (ruplės, dilgėlinė).
- Niežtinti raudona oda.
- Kraujosruvos ar skausmas injekcijos vietoje.
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius.
- Didelis trombocitų skaičius kraujyje.
- Galvos skausmas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)
- Staiga atsiradęs stiprus galvos skausmas. Tai gali būti kraujavimo į smegenis požymis.
- Tempimo ar patinimo pojūtis skrandyje. Tokį poveikį gali sukelti kraujavimas į skrandį.
- Didelis, raudonas, netaisyklingos formos odos pažeidimas su pūslėmis arba be jų.
- Odos dirginimas (lokalus dirginimas).
- Odos arba akių pageltimas ir šlapimo patamsėjimas. Tai gali būti kepenų funkcijos sutrikimo požymiai.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)
- Sunki alerginė reakcija. Galimi požymiai yra išbėrimas, rijimo ar kvėpavimo sutrikimas, lūpų, veido, gerklės ar liežuvio patinimas.
- Kalio kiekio kraujyje padidėjimas. Toks poveikis yra labiau tikėtinas žmonėms, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimų arba kurie serga cukriniu diabetu. Gydytojas galės tai patikrinti atlikdamas kraujo tyrimą.
- Baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų eozinofilais) skaičiaus padidėjimas kraujyje. Gydytojas galės tai patikrinti atlikdamas kraujo tyrimą.
- Plaukų slinkimas.
- Osteoporozė (būklė, kai kaulai yra labiau linkę lūžti) po ilgalaikio vartojimo.

- Dilgčiojimas, tirpimas ir raumenų silpnumas (ypač apatinėje kūno dalyje) atlikus juosmeninę punkciją arba sukėlus spinalinę anesteziją.
- Šlapinimosi arba tuštinimosi kontrolės sutrikimas (negalėjimas kontroliuoti, kada eiti į tualetą).
- Sukietėjimų arba gumbų atsiradimas injekcijos vietoje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytoju arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaistinio preparato saugumą.

5. Kaip laikyti *Inhixa*

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

Po pirmo atidarymo

Preparatas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 28 dienas laikant 25 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu atidarius vaistiną galima laikyti ne ilgiau kaip 28 dienas žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Už kitas vartojimo trukmes ir sąlygas yra atsakingas naudotojas.

Praskiedus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuziniu tirpalu arba gliukozės 5 % injekciniu tirpalu

Preparatas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 8 valandas laikant 25 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu, jeigu skiedimo metodas neužkerta kelio mikrobiologinės taršos rizikai, vaistą reikia nedelsiant suvartoti. Jeigu nedelsiant nesuvartojamas, už vartojimo trukmę ir sąlygas yra atsakingas vartotojas.

Pastebėjus matomų tirpalo išvaizdos pokyčių, šio vaisto vartoti negalima.

Nesuvartotą vaistą reikia sunaikinti.
Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

***Inhixa* sudėtis**
- Veiklioji medžiaga yra enoksaparino natrio druska.
  Kiekviename ml yra 10 000 TV (100 mg) enoksaparino natrio druskos.
  Viename flakone (3,0 ml) yra 30 000 TV (300 mg) enoksaparino natrio druskos.
  Viename flakone (5,0 ml) yra 50 000 TV (500 mg) enoksaparino natrio druskos.
  Viename flakone (10,0 ml) yra 100 000 TV (1000 mg) enoksaparino natrio druskos.
- Pagalbinės medžiagos yra benzilo alkoholis (žr. 2 skyrių) ir injekcinis vanduo.

***Inhixa* išvaizda ir kiekis pakuotėje**

- 3 ml tirpalo skaidriame bespalviame I tipo stiklo flakone, uždarytame guminiu injekciniu kamščiu ir baltos spalvos aliuminio ir plastiko dangteliu kartono dėžutėje.

Tiekiamas pakuotėmis po 1 flakoną.

- 5 ml tirpalo skaidriame bespalviame I tipo stiklo flakone, uždarytame guminiu injekciniu kamščiu ir baltos spalvos aliuminio ir plastiko dangteliu kartono dėžutėje.

Tiekiamas pakuotėmis po 5 flakonus.

- 10 ml tirpalo skaidriame bespalviame I tipo stiklo flakone, uždarytame guminiu injekciniu kamščiu ir baltos spalvos aliuminio ir plastiko dangteliu kartono dėžutėje.

Tiekiamas pakuotėmis po 1 arba 5 flakonus.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdamas
Nyderlandai

Gamintojas
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varšuva
Lenkija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.