

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 2000 SV (20 mg)/0,2 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

10 000 SV/ml (100 mg/ml) šķīdums injekcijām

Katra pilnšļircē satur enoksaparīna nātrija sāli (*enoxaparinum natricum*) ar 2000 SV anti-Xa aktivitātes (atbilst 20 mg) 0,2 ml ūdens injekcijām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

Enoksaparīna nātrija sāls ir bioloģiskas izcelsmes viela, ko iegūst no cūku zarnu gļotādas iegūta heparīna benzilestera sārmainās depolimerizācijas ceļā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē (injekcija).

Dzidrs, bezkrāsains līdz bāli dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Inhixa indicēts pieaugušajiem:

- Venozas trombembolijas profilaksei vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem veic ortopēdiskas vai vispārējas ķirurģiskās operācijas, tai skaitā ļaundabīgo audzēju ķirurģiskās operācijas.
- Venozas trombembolijas profilaksei terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību (piem., akūtu sirds mazspēju, elpošanas nepietiekamību, smagām infekcijām vai reimatiskām slimībām) un ierobežotām pārvietošanās spējām, kuriem ir palielināts venozas trombembolijas risks.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšanai, izņemot PE, kad varētu būt nepieciešama trombolītiska terapija vai ķirurģiska ārstēšana.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstošai ārstēšanai un recidīvu profilaksei pacientiem ar aktīvu vēzi.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.
- Akūts koronārais sindroms:
 - nestabils stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (*Non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) ārstēšanai kombinācijā ar perorāli lietojamu acetilsalicilskābi;
 - akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) ārstēšanai, tai skaitā pacientiem, kuriem nepieciešama medicīniska funkciju regulācija, vai sekojošas perkutānas koronārās intervences (*percutaneous coronary intervention*, PCI) gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Venozas trombembolijas profilakse vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem

Individuālo trombembolijas risku pacientiem var noteikt, izmantojot validētu riska stratificēšanas modeli.

- Pacientiem ar vidēju trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 2000 SV (20 mg) vienu reizi dienā subkutānas (s.c.) injekcijas veidā. Vidēja riska ķirurģisku operāciju gadījumā pierādīts, ka pirmsoperācijas periodā sāka enoksaparīna nātrija sāls lietošana (2 stundas pirms ķirurģiskas operācijas) 2000 SV (20 mg) devā ir efektīva un droša. Vidēja riska pacientiem enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina vismaz 7-10 dienas neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Profilakse jāturpina, līdz pacientam vairs nav būtiski samazināts kustīgums.
- Pacientiem ar augstu trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā s.c. injekcijas veidā; terapiju vēlams sākt 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas. Ja enoksaparīna nātrija sāls profilaktisku lietošanu nepieciešams sākt agrāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas (piem., augsta riska grupas pacientiem, kuri gaida uz plānveida ortopēdisku ķirurģisko operāciju), pēdējā injekcija jāievada ne vēlāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas, un šo zāļu lietošana jāatsāk 12 stundas pēc operācijas.
 - Pacientiem, kuriem veic apjomīgas ortopēdiskas ķirurģiskās operācijas, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 5 nedēļu garumā.
 - Pacientiem ar augstu venozas trombembolijas (VTE) risku, kuriem veic vēdera dobuma vai iegurņa ķirurģisku operāciju ļaundabīga audzēja dēļ, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 4 nedēļu garumā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem

Enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā s.c. injekcijas veidā. Enoksaparīna nātrija sāls lietošanu ordinē vismaz uz 6 līdz 14 dienām neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Ieguvums no ārstēšanas, kuras ilgums pārsniedz 14 dienas, nav pierādīts.

DzVT un PE ārstēšana

Enoksaparīna nātrija sāli var ievadīt s.c., vai nu vienu reizi dienā injicējot 150 SV/kg (1,5 mg/kg), vai divas reizes dienā injicējot pa 100 SV/kg (1 mg/kg).

Shēma jāizvēlas ārstam, pamatojoties uz individuālu novērtējumu un ņemot vērā arī trombembolijas riska un asiņošanas riska novērtējumu. Shēma, kad lieto 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienu reizi dienā, jāizmanto pacientiem bez komplikācijām un ar zemu VTE atkārtotās risku. Shēma, kad lieto 100 SV/kg (1 mg/kg) divas reizes dienā, jāizmanto visiem pārējiem pacientiem, piemēram, pacientiem, kuriem ir aptaukošanās, simptomātiska PE, vēzis, atkārtota VTE vai proksimāla (*vena iliaca*) tromboze.

Ārstēšanu ar enoksaparīna nātrija sāli ordinē vidēji uz 10 dienām. Kad tas ir atbilstoši, jāsāk perorālo antikoagulantu terapija (skatīt “Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli uz perorālajiem antikoagulantiem” 4.2. apakšpunkta beigās).

Veicot dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstošu ārstēšanu un recidīvu profilaksi pacientiem ar aktīvu vēzi, ārstiem ir rūpīgi jāizvērtē pacienta individuālais trombembolijas un asiņošanas risks.

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg), ko ievada divas reizes dienā subkutānas injekcijas veidā 5 līdz 10 dienas, kam seko 150 SV/kg (1,5 mg/kg) reizi dienā subkutānas injekcijas veidā līdz 6 mēnešiem. Nepārtrauktas antikoagulantu terapijas ieguvums ir atkārtoti jāizvērtē pēc 6 mēnešu ilga ārstēšanas perioda.

Trombu veidošanās profilakse hemodialīzes laikā

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls.

Pacientiem ar augstu asiņošanas risku deva jāsamazina līdz 50 SV/kg (0,5 mg/kg), ja ir pieeja diviem asinsvadiem, vai līdz 75 SV/kg (0,75 mg/kg), ja ir pieeja vienam asinsvadam.

Hemodialīzes laikā enoksaparīna nātrija sāls jāievada arteriālās līnijas kontūrā dialīzes sesijas sākumā. Šādai devai parasti ir pietiekams efekts 4 stundu sesijai, tomēr, ja konstatē fibrīna gredzenus, piemēram, pēc ilgākas sesijas nekā parasti, var lietot papildu devu no 50 SV līdz 100 SV/kg (no 0,5 līdz 1 mg/kg).

Dati par pacientiem, kuriem enoksaparīna nātrija sāli lieto profilaksei vai ārstēšanai un hemodialīzes sesiju laikā, nav pieejami.

Akūts koronārais sindroms: nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšana un akūta STEMI ārstēšana

- Nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām s.c. injekcijas veidā kombinācijā ar antiagregantu. Terapijas ilgumam jābūt vismaz 2 dienas, un tā jāturpina, līdz klīniskais stāvoklis stabilizējies. Parasti ārstēšanas ilgums ir no 2 līdz 8 dienām. Neatkarīgi no ārstēšanas stratēģijas visiem pacientiem, kuriem nav kontrindikāciju, ieteicams lietot acetilsalicilskābi sākotnējā perorālajā piesātinošajā devā 150–300 mg (pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši acetilsalicilskābi) un uzturošajā devā 75–325 mg dienā ilgtermiņā.
- Akūta STEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza (i.v.) bolus deva 3000 SV (30 mg) plus 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. deva, pēc tam ik pēc 12 stundām s.c. ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg; katrā no pirmajām divām s.c. devām maksimāli 10 000 SV (100 mg)). Ja vien nav kontrindikāciju, vienlaicīgi jālieto atbilstoša antiagregantu terapija, piemēram, acetilsalicilskābe perorāli (no 75 mg līdz 325 mg vienu reizi dienā). Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 8 dienas vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas, atkarībā no tā, kas notiek agrāk. Lietojot kopā ar trombolītisku līdzekli (fibrīnspecifisku vai ne-fibrīnspecifisku), enoksaparīna nātrija sāls jālieto 15 minūtes pirms un 30 minūtes pēc fibrinolītiskās terapijas sākuma.
 - Informāciju par devu pacientiem, kuru vecums ir ≤ 75 gadi, skatīt sadaļā “Gados vecāki cilvēki”.
 - Ja pacientiem, kuriem veic PKI, pēdējā s.c. enoksaparīna nātrija sāls deva ievadīta mazāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, papildu devas nav nepieciešamas. Ja pēdējā s.c. deva ievadīta vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, jāievada enoksaparīna nātrija sāls i.v. bolus deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg).

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte pediatriskajā populācijā nav pierādīta.

Gados vecāki cilvēki

Nevienas indikācijas gadījumā, izņemot STEMI, gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāsamazina, ja vien nav nieru darbības traucējumu (skatīt tālāk “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktu). Akūta STEMI ārstēšanai gados vecākiem pacientiem no ≤ 75 gadu vecuma nedrīkst izmantot sākotnējo i.v. bolus devu. Jāsāk ar 75 SV/kg (0,75 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām (maksimāli 75 SV (75 mg) katrā no tikai pirmajām divām s.c. devām, pēc tam pārējās lietošanas reizēs lietojot pa 75 SV/kg (0,75 mg/kg) s.c.). Informāciju par devu gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem skatīt turpmāk zem virsraksta “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Pieejamie dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu), un šiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)

- Smagi nieru darbības traucējumi

Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Devu tabula pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $[15-30]$ ml/min):

Indikācija	Dozēšanas shēma
Venozas trombembolijas profilakse	2000 SV (20 mg) s.c. reizi dienā

DzVT un PE ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Akūta STEMI ārstēšana (pacienti vecumā līdz 75 gadiem)	1 x 3000 SV (30 mg) i.v. <i>bolus</i> injekcija plus 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. ik pēc 24 stundām
Akūta STEMI ārstēšana (pacienti pēc 75 gadu vecuma)	Bez sākotnējas i.v. <i>bolus</i> injekcijas, 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. ik pēc 24 stundām

Ieteicamie devas pielāgojumi neattiecas uz hemodialīzes indikāciju.

Vidēji smagi un viegli nieru darbības traucējumi

Lai gan nav ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min), ieteicama rūpīga klīniska novērošana.

Lietošanas veids

Inhixa nav indicēts intramuskulārai lietošanai, un to nedrīkst ievadīt šādā veidā.

Venozas trombembolijas profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas, DzVT un PE ārstēšanai, ilgstošai DzVT un PE ārstēšanai pacientiem ar aktīvu vēzi, nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāli jāievada s.c. injekciju veidā.

- Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu i.v. *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko s.c. injekcija.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā ieteicams ievadīt, izmantojot dialīzes kontūra arteriālo līniju.

Vienreizējai lietošanai paredzētā pilnšļirce ir gatava tūlītējai lietošanai.

Izmantojot ampulas vai vairākdevu flakonus, ieteicams izmantot tuberkulīna vai ekvivalentu šļirci, lai nodrošinātu atbilstoša zāļu tilpuma paņemšanu.

S.c. injekcijas tehnika

Injekciju vēlams veikt, pacientam atrodoties guļus stāvoklī. Enoksaparīna nātrija sāli ievada dziļas s.c. injekcijas veidā.

Izmantojot pilnšļirci, pirms injekcijas no šļirci nedrīkst izspiest gaisa pūslīti, lai izvairītos no zāļu zuduma. Ja, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, jāpielāgo injicējamais zāļu daudzums, jāizmanto graduētās pilnšļirci, lai sasniegtu vajadzīgo tilpumu, pirms injekcijas likvidējot lieko daudzumu. Lūdzam ņemt vērā, ka dažos gadījumos precīza deva nav iespējama šļirci mēriedaļu dēļ, un tādā gadījumā tilpums jānoapaļo līdz tuvākajai iedaļai.

Zāles pārmaiņus jāievada anterolaterāli vai posterolaterāli vēdera sienā kreisajā un labajā pusē.

Adata visā garumā vertikāli jāievada ādas krokā, kas tiek saudzīgi turēta starp īkšķi un rādītājpirkstu. Ādas kroku nedrīkst atlaist, kamēr injekcija nav pabeigta. Pēc ievadīšanas injekcijas vietu nedrīkst berzēt.

Piezīme par pilnšļircēm ar automātisko drošības sistēmu: injekcijas beigās sāk darboties drošības sistēma (skatīt norādījumus 6.6. apakšpunktā).

Ja pacients zāles ievada patstāvīgi, viņam jāievēro instrukcijas, kas sniegtas šo zāļu iepakojumam pievienotajā pacientiem paredzētajā lietošanas instrukcijā.

I.v. (bolus) injekcija (tikai akūta STEMI indikācijai)

Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu i.v. *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko s.c. injekcija.

I.v. injekcijai var izmantot vai nu vairākdevu flakonu, vai pilnšļirci.

Enoksaparīna nātrija sāls jāievada caur i.v. līniju. To nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm. Lai izvairītos no enoksaparīna nātrija sāls iespējamās sajaukšanas ar citām zālēm, izvēlētā i.v. pieeja pirms un pēc enoksaparīna nātrija sāls i.v. *bolus* ievadīšanas jāizskalo ar pietiekamu daudzumu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma vai 5% glikozes šķīduma ūdenī injekcijām, lai attīrītu zāļu ievadīšanas pieslēgvietu. Enoksaparīna nātrija sāli drīkst droši ievadīt kopā ar parastu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām.

Sākotnēja 3000 SV (30 mg) bolus injekcija

Sākotnējai 3000 SV (30 mg) *bolus* injekcijai, izmantojot graduētu enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirci, liekais šķidrums ir jāizvada lai šļircē paliktu tikai 3000 SV (30 mg). 3000 SV (30 mg) devu tad var ievadīt tieši i.v. līnijā.

Papildu bolus injekcija PCI gadījumā, kad pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas

Pacientiem, kuriem veic PCI, jāievada papildu i.v. *bolus* deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg), ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Lai precīzi injicētu nelielu šķidruma tilpumu, zāles ieteicams atšķaidīt līdz 300 SV/mL (3 mg/ml).

Lai iegūtu šķīdumu ar koncentrāciju 300 SV/ml (3 mg/ml), izmantojot 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirci, ieteicams lietot 50 ml infūziju maisu (t.i., izmantojot vai nu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām), rīkojoties šādi: ar šļirci paņemiet no infūziju maisa 30 ml un likvidējiet šo šķidrumu. Pie maisā atlikušajiem 20 ml injicējiet visu 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirces saturu. Uzmanīgi sajauciet maisa saturu. Paņemiet ar šļirci nepieciešamo atšķaidītā šķīduma daudzumu ievadīšanai i.v. līnijā.

Pēc atšķaidīšanas injicējamo tilpumu var aprēķināt, izmantojot formulu [atšķaidītā šķīduma tilpums (ml) = pacienta ķermeņa masa (kg) x 0,1] vai izmantojot tālāk doto tabulu. Atšķaidījumu ieteicams sagatavot tieši pirms lietošanas.

Caur i.v. līniju injicējamais tilpums pēc atšķaidīšanas ar koncentrāciju 300 SV (3 mg)/ml

Kĕrmeņa masa	Nepieciešamā deva	Injicējamais tilpums
	30 SV/kg (0,3 mg/kg)	pēc atšķaidīšanas līdz galīgajai koncentrācijai 300 SV (3 mg)/ml
[kg]	SV	[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 arteriālajā līnijā

Zāles ievada caur dialīzes kontūra arteriālo līniju trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un perorālajiem antikoagulantiem

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un K vitamīna antagonistiem (KVA)

Klīniskā novērošana un laboratoriskie izmeklējumi [protrombīna laiks, ko izsaka kā starptautisko standartizēto koeficientu (*International Normalised Ratio*, INR)] jāintensificē, lai monitorētu KVA efektu. Tā kā paiet laiks, pirms tiek sasniegts KVA maksimālais efekts, enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina, lietojot konstantu devu, kamēr vien tas ir nepieciešams, lai INR divās secīgās pārbaudēs paliktu attiecīgajai indikācijai vēlamajā terapeitiskajā diapazonā.

Pacientiem, kuri lieto KVA, KVA lietošana jāpārtrauc, un pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jālieto, kad INR vērtība ir nokritusies zem terapeitiskā diapazona.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un tiešas darbības perorālajiem antikoagulantiem (direct oral anticoagulants, DOAC)

Pacientiem, kuri lieto enoksaparīna nātrija sāli, enoksaparīna nātrija sāls lietošana jāpārtrauc un jāsāk lietot DOAC 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jālieto nākamā plānotā enoksaparīna nātrija sāls deva, vai saskaņā ar DOAC lietošanas norādījumiem.

Pacientiem, kuri lieto DOAC, pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jāievada laikā, kad būtu jālieto nākamā DOAC deva.

Lietošana spinālās/epidurālās anestēzijas vai lumbālās punkcijas apstākļos

Ja ārsts pieņem lēmumu veikt antikoagulāciju epidurālās vai spinālās anestēzijas vai analgēzijas vai lumbālās punkcijas kontekstā, neiraksiālu hematomu riska dēļ nepieciešama rūpīga neiroloģiskā novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- Profilaktiskās devās

Starp pēdējo profilaktiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 12 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara.

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida vismaz 12 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 24 stundām.

Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) lietošanas sākšana 2 stundu laikā pirms operācijas nav savietojama ar neiraksiālu anestēziju.

- Terapeitiskās devās

Starp pēdējo terapeitiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 24 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida 24 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 48 stundām.

Pacienti, kuriem šīs zāles lieto divreiz dienā (t.i., 75 SV/kg (0,75 mg/kg) divreiz dienā vai 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā), jāizlaiž enoksaparīna nātrija sāls otrā deva, lai tiktu nodrošināts pietiekams laiks pirms katetra ievietošanas vai izņemšanas.

Šajos laika punktos jāņem vērā ir nosakāma anti-Xa koncentrācija, un šāda nogaidīšana negarantē izvairīšanos no neiraksiālas hematomas.

Līdzīgi jāapsver iespēja nelietot enoksaparīna nātrija sāli vismaz 4 stundas pēc spinālās vai epidurālās punkcijas vai pēc katetra izņemšanas. Nogaidīšanai jābūt balstītai uz ieguvuma un riska novērtējumu, ņemot vērā gan trombozes risku, gan asiņošanas risku procedūras un pacienta riska faktoru kontekstā.

4.3. Kontrindikācijas

Enoksaparīna nātrija sāls ir kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret enoksaparīna nātrija sāli, heparīnu vai tā atvasinājumiem, tai skaitā citiem mazmolekulārajiem heparīniem (*low molecular weight heparins*, LMWH), vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- ar anamnēzē esošu imūnsistēmas mediētu heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT) pēdējo 100 dienu laikā vai cirkulējošu antivielu klātbūtni (skatīt arī 4.4. apakšpunktu);
- ar aktīvu klīniski nozīmīgu asiņošanu un stāvokļiem ar augstu asiņošanas risku, tai skaitā nesen pārciestu hemorāģisku insultu, gastrointestinālu čūlu, ļaundabīgu audzēju ar augstu asiņošanas risku, nesen pārciestu galvas smadzeņu, spinālu vai oftalmoloģisku operāciju, apstiprinātu barības vada vēnu varikozu vai aizdomām par to, arteriovenozām patoloģijām, asinsvadu aneirismām vai būtiskiem intraspināliem vai intracerebrāliem asinsvadu bojājumiem;
- kuriem veic spinālu vai epidurālu anestēziju, vai lokāli-reģionālu anestēziju, kad iepriekšējo 24 stundu laikā terapijā izmantots enoksaparīna nātrija sāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

LMWH ir bioloģiskas izcelsmes zāles. Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārēja informācija

Enoksaparīna nātrija sāli nedrīkst aizstāt (vienību pret vienību) ar citiem LMWH un otrādi. Šīm zālēm ir atšķirīgs ražošanas process, molmasa, specifiskā anti-Xa un anti-IIa aktivitāte, vienības, devas un klīniskā efektivitāte un drošums. Tas izraisa farmakokinētikas un ar to saistītās bioloģiskās aktivitātes

(piemēram, antitrombīna aktivitātes un mijiedarbības ar trombocītiem) atšķirības. Tādēļ nepieciešama īpaša vērība un norādījumu ievērošana par katru konkrēto zāļu lietošanu.

HIT anamnēzē (>100 dienu)

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem, kuriem anamnēzē pēdējo 100 dienu laikā ir imūnsistēmas mediēta HIT, vai cirkulējošu antivielu klātbūtnē, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Cirkulējošas antivielas var saglabāties vairākus gadus.

Enoksaparīna nātrija sāls īpaši piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē (>100 dienu) ir heparīna inducēta trombocitopēnija bez cirkulējošām antivielām. Lēmums lietot enoksaparīna nātrija sāli tādā gadījumā pieņemams tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas un pēc tam, kad izvērtētas iespējas izmantot alternatīvu terapiju bez heparīna (piemēram, danaparoīda nātrija sāli vai lepirudīnu).

Trombocītu skaita uzraudzība

Pacientiem, kuriem trombocītu skaits ir mazāks par 80 G/l, ārstēšanu ar antikoagulantiem var apsvērt tikai individuāli, un ir ieteicama rūpīga uzraudzība.

Antivielu mediētas HIT risks pastāv, arī lietojot LMWH. Ja rodas trombocitopēnija, tas parasti notiek laikā starp 5. un 21. dienu pēc enoksaparīna nātrija sāls terapijas uzsākšanas.

Lielāks HIT risks ir pacientiem pēc ķirurģiskām operācijām, galvenokārt pēc kardioķirurģiskām operācijām, un pacientiem, kuriem ir vēzis.

Tādēļ pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas sākšanas un pēc tam regulāri ārstēšanas laikā ieteicams noteikt trombocītu skaitu.

Ja ir klīniski simptomi, kas liecina par HIT (jebkāda jauna arteriālas un/vai venozas trombembolijas epizode, jebkāds sāpīgs ādas bojājums injekcijas vietā, jebkādas alerģiskas vai anafilaktoīdas reakcijas uz ārstēšanu), jānosaka trombocītu skaits. Pacientiem jābūt informētiem, ka var rasties šādi simptomi un ka tādā gadījumā viņiem jāinformē primārās aprūpes ārstu.

Praksē, ja novēro un apstiprina nozīmīgu trombocītu skaita samazināšanos (par 30 līdz 50% no sākotnējās vērtības), enoksaparīna nātrija sāls lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jāsāk lietot cita antikoagulanta terapija, kas nav heparīns.

Asiņošana

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, iespējama asiņošana jebkurā vietā. Ja rodas asiņošana, jānosaka asiņošanas vieta un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Enoksaparīna nātrija sāls, tāpat kā jebkura cita antikoagulanta terapija, piesardzīgi jālieto, ja ir palielināta asiņošanas iespējamība, piemēram, šādos gadījumos:

- hemostāzes traucējumi;
- peptiska čūla anamnēzē;
- nesen pārciests išēmisks insults;
- smaga arteriālā hipertensija;
- nesen pārciesta diabētiskā retinopātija;
- neiroloģiska vai oftalmoloģiska operācija;
- lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laboratoriskās analīzes

Lietojo devas, kas paredzētas venozas trombembolijas profilaksei, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē asiņošanas laiku un vispārējos asinsreces testus, kā arī trombocītu agregāciju vai fibrinogēna saistīšanos pie trombocītiem.

Lietojo lielākas devas, var palielināties aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTL) un aktivētais recēšanas laiks (ARL). aPTL un ARL palielināšanās lineāri nekorelē ar pieaugošo enoksaparīna nātrija sāls antitrombotisko aktivitāti, tāpēc tie nav piemēroti un droši raksturlielumi enoksaparīna nātrija sāls aktivitātes kontrolei.

Spinālā/epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija

24 stundu laikā pēc terapeitisku enoksaparīna nātrija sāls devu lietošanas nedrīkst veikt spinālo/epidurālo anestēziju vai lumbālo punkciju (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Ziņots par neiraksiālas hematomas gadījumiem, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar spinālo/epidurālo anestēziju vai spinālas punkcijas procedūrām, kā rezultātā tiek panākta ilgstoša vai paliekoša paralīze. Lietojot enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā vai mazākā devā, šie notikumi ir reti. Lielāks šādu notikumu risks ir tad, ja pēcoperācijas periodā izmanto epidurālus ilgkatetrus, vienlaicīgi lieto vēl citas zāles, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), ja veic traumatisku vai atkārtotu epidurālu vai spinālu punkciju vai pacientiem, kuriem anamnēzē ir mugurkaula ķirurģiskā operācija vai mugurkaula deformācija.

Lai mazinātu iespējamo asiņošanas risku, kas rodas, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar epidurālo vai spinālo anestēziju/analģēziju, jāņem vērā enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskās īpašības (skatīt 5.2. apakšpunktu). Epidurālā katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālo punkciju vislabāk veikt tad, kad enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta efekts ir zems, tomēr precīzs laiks, kādā katram pacientam tiek sasniegts pietiekams zems antikoagulanta efekts, nav zināms. Uz pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir no 15 līdz 30 ml minūtē, attiecināmi papildu apsvērumi, jo viņiem enoksaparīna nātrija sāls no organisma izvadās lēnāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja ārsts izlemj lietot antikoagulantu epidurālās vai spinālās anestēzijas/analģēzijas vai lumbālās punkcijas laikā, nepieciešama bieža uzraudzība, lai konstatētu jebkādas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomus, piemēram, sāpes muguras viduslīnijā, jušanas un kustību traucējumus (apakšējo ekstremitāšu nejutīgums vai vājums), zarnu un/vai urīnpūšļa disfunkcija. Pacienti jābrīdina, ka nekavējoties jāziņo par jebkuru no iepriekš minētajām pazīmēm vai simptomiem. Ja ir aizdomas par spinālas hematomas pazīmēm vai simptomiem, jāskatīta neatliekama diagnostika un ārstēšana, tai skaitā jāapsver muguras smadzeņu dekompresija, lai gan šāda ārstēšana var nenovērst vai nekoriģēt neiroloģiskas sekas.

Ādas nekroze/ādas asinsvadu iekaisums

Saistībā ar LMWH lietošanu ir ziņots par ādas nekrozi un ādas asinsvadu iekaisumu, un tādā gadījumā šo zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Perkutānas koronārās revaskularizācijas procedūras

Lai mazinātu asiņošanas risku pēc manipulācijām ar asinsvadiem nestabilas stenokardijas, NSTEMI un akūta STEMI ārstēšanas laikā, precīzi jāievēro ieteiktie intervāli starp enoksaparīna nātrija sāls injicētajām devām. Pēc PCI ir svarīgi panākt hemostāzi punkcijas vietā. Ja izmanto noslēgšanas ierīci, slūžu var izņemt nekavējoties. Ja izmanto manuālu kompresijas metodi, slūžu var izņemt 6 stundas pēc pēdējās i.v. vai s.c. enoksaparīna nātrija sāls injekcijas. Ja ārstēšana ar enoksaparīna nātrija sāli jāturpina, nākamā plānotā deva jāievada ne agrāk kā 6 līdz 8 stundas pēc slūžas izņemšanas. Jāvēro, vai procedūras vietā nav asiņošanas vai hematomas veidošanās pazīmju.

Akūts infekciozs endokardīts

Cerebrālas asiņošanas riska dēļ heparīnu parasti neiesaka lietot pacientiem ar akūtu infekciozu endokardītu. Ja tā lietošana uzskatāma par absolūti nepieciešamu, lēmums jāpieņem tikai pēc rūpīgas individuālas ieguvuma un riska izvērtēšanas.

Mehāniskas sirds vārstuļu protēzes

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Ziņots par atsevišķiem sirds vārstuļu protēžu trombozes gadījumiem pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Šo gadījumu izvērtēšanu ierobežo jaucējfaktori, tai skaitā blakusslimības, un nepietiekami klīniskie dati. Dažos no šiem gadījumiem tromboze radās grūtniecēm, un tā bija par iemeslu mātes un augļa nāvei.

Grūtnieces ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana trombu veidošanās profilaksei grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Klīniskajā pētījumā grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā) trombembolijas riska mazināšanai, 2 no 8 sievietēm izveidojās trombi, kas izraisīja vārstuļa blokādi un mātes un augļa nāvi. Ir saņemti atsevišķi pēcreģistrācijas ziņojumi par vārstuļu trombozi grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuras lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Grūtniecēm ar

mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm var būt lielāks trombembolijas risks.

Gados vecāki cilvēki

Lietojot profilaktisku devu, gados vecākiem cilvēkiem nav novērota palielināta nosliece uz asiņošanu. Lietojot terapeitisku devu, gados vecākiem pacientiem (īpaši pacientiem no astoņdesmit gadu vecuma) var būt palielināts asiņošanas komplikāciju risks. Pacientiem pēc 75 gadu vecuma, kuriem ārstē STEMI, ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība, un var apsvērt devas samazināšanu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem palielinās enoksaparīna nātrija sāls ietekme, kas palielina asiņošanas risku. Šiem pacientiem ieteicams veikt rūpīgu klīnisku uzraudzību, un var apsvērt bioloģisku uzraudzību, veicot anti-Xa aktivitātes mērījumu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15-30 ml/min) ieteicama terapeitiskās un profilaktiskās devas pielāgošana, jo ir būtiski palielināta enoksaparīna nātrija sāls ietekme (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min) nav.

Aknu darbības traucējumi

Palielinātas asiņošanas iespējamības dēļ enoksaparīna nātrija sāls piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi. Devas pielāgošana, pamatojoties uz anti-Xa līmeņa uzraudzību, pacientiem ar aknu cirozi nav uzticama un netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Neliela ķermeņa masa

Sievietēm ar nelielu ķermeņa masu (<45 kg) un vīriešiem ar nelielu ķermeņa masu (<57 kg), lietojot profilaktisku devu (nekoriģējot atbilstoši ķermeņa masai), novērota enoksaparīna nātrija sāls ietekmes pastiprināšanās, kas var radīt palielinātu asiņošanas risku. Tāpēc šādiem pacientiem ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aptaukošanos

Pacientiem ar aptaukošanos ir lielāks trombembolijas risks. Profilaktisku devu drošums un efektivitāte pacientiem ar aptaukošanos (KMI >30 kg/m²) nav pilnībā noteikta, un nav vienprātības par devu pielāgošanu. Rūpīgi jāvēro, vai šādiem pacientiem nerodas trombembolijas pazīmes un simptomi.

Hiperkaliēmija

Heparīni var nomākt aldosterona sekrēciju virsnierēs, izraisot hiperkaliēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem ar cukura diabētu, hronisku nieru mazspēju vai esošu metabolisku acidozi, kā arī pacientiem, kuri lieto zāles, par kurām zināms, ka tās palielina kālija daudzumu organismā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Regulāri jānosaka kālija koncentrācija plazmā, it īpaši riska grupas pacientiem.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze

Par akūtu ģeneralizētu ekzantematozu pustulozi (AGEP) saistībā ar enoksaparīna lietošanu ir ziņots biežumā “nav zināmi”. Zāļu parakstīšanas brīdī pacientiem jāizstāsta par tās pazīmēm un simptomiem un jālūdz rūpīgi novērot ādas reakcijas. Ja parādās pazīmes un simptomi, kuri liecina par šādu reakciju, nekavējoties jāpārtrauc enoksaparīna lietošana un jāapsver alternatīva ārstēšanas metode (pēc vajadzības).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama:

Zāles, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas ir ieteicams pārtraukt lietot dažus līdzekļus, kas ietekmē hemostāzi, ja vien tie nav absolūti indicēti. Ja kombinācija ir indicēta, enoksaparīna nātrija sāls jālieto, nepieciešamības gadījumā nodrošinot rūpīgu klīnisko un laboratorisko uzraudzību. Tādas zāles ir, piemēram:

- sistēmiski salicilāti, acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās un NPL, tai skaitā ketorolaks;
- citi trombolītiskie līdzekļi (piemēram, alteplāze, reteplāze, streptokināze, tenekteplāze, urokināze) un antikoagulanti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība:

Šādas zāles vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli var lietot, ievērojot piesardzību:

- *Citas hemostāzi ietekmējošas zāles, piemēram:*
 - trombocītu agregācijas inhibitori, arī acetilsalicilskābe antiagreganta devā (kardioprotekcijai), klopidoģrels, tiklopidīns un glikoproteīna IIb/IIIa antagonisti, kas indicēti akūta koronārā sindroma ārstēšanai, – asiņošanas riska dēļ;
 - dekstrāns 40;
 - sistēmiskie glikokortikosteroīdi.
- *Zāles, kuras paaugstina kālija līmeni*

Zāles, kas paaugstina kālija līmeni serumā, drīkst lietot vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli, ja vien tiek nodrošināta rūpīga klīniskā un laboratoriskā uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Cilvēkiem nav pierādīts, ka enoksaparīns šķērsotu placentāro barjeru otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā. Informācija par pirmo trimestri nav pieejama. Pētījumos ar dzīvniekiem fetotoksicitātes vai teratogenitātes pazīmes nav konstatētas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka placentu enoksaparīns šķērso minimāli.

Enoksaparīna nātrija sāli grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja ārsts to uzskata par viennozīmīgi nepieciešamu.

Rūpīgi jāvēro, vai grūtniecēm, kuras lieto enoksaparīna nātrija sāli, nerodas asiņošana vai pārmērīga antikoagulācija, un viņas jābrīdina par asiņošanas risku. Kopumā dati liecina, ka nav pierādīts palielināts asiņošanas, trombocitopēnijas vai osteoporozes risks, salīdzinot ar sievietēm, kuras nav grūtnieces, izņemot risku grūtniecēm ar sirds vārstuļu protēzēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja ir plānota epidurālā anestēzija, pirms tās ieteicams atteikties no ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nemainīts enoksaparīns cilvēkam izdalās krūts pienā. Žurkām laktācijas periodā enoksaparīns vai tā metabolīti pienā nonāk ļoti nelielā daudzumā.

Enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās pēc perorālas lietošanas ir maz ticama. Inhixa var lietot laktācijas periodā.

Fertilitāte

Klīnisku datu par enoksaparīna nātrija sāls ietekmi uz fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta nekāda ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enoksaparīna nātrija sāls neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Enoksaparīna nātrija sāls vērtēts vairāk kā 15 000 pacientu, kuri lietojuši enoksaparīna nātrija sāli klīniskajos pētījumos. Tie ietvēra 1776 DzVT profilakses gadījumus pēc oetopēdiskas vai vēdera dobuma operācijas pacientiem ar trombembolisku komplikāciju risku, 1169 DzVT profilakses gadījumus pacientiem ar akūtu slimību un smagiem kustību ierobežojumiem, 559 dziļo vēnu trombozes ārstēšanas gadījumus ar PE vai bez tās, 1578 nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanas gadījumus un 10 176 akūta STEMI ārstēšanas gadījumus.

Enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma šajos klīniskajos pētījumos bija atkarīga no indikācijām. Enoksaparīna nātrija sāls deva dziļo vēnu trombozes profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas vai akūti slimiem pacientiem ar ierobežotu kustību spēju bija 4000 SV (40 mg) s.c. vienreiz dienā. Ārstējot DzVT ar PE vai bez tās, enoksaparīna nātrija sāls deva pacientiem, kuriem to lietoja, bija vai nu 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām vai 150 SV/kg (1,5 mg/kg) s.c. deva vienreiz dienā. Klīniskajos pētījumos par nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanu deva bija 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, bet klīniskajā pētījumā par akūta STEMI ārstēšanu enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma bija 3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcija, pēc tam lietojot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām.

Klīniskajos pētījumos biežākās ziņotās blakusparādības bija asiņošana, trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4. apakšpunktu un sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts").

Enoksaparīna drošuma profils ilgstošai DzVT un PE ārstēšanai pacientiem ar aktīvu vēzi ir līdzīgs enoksaparīna drošuma profilam DzVT un PE ārstēšanai.

Ārstējot ar enoksaparīnu, ir saņemti ziņojumi par akūtu ģeneralizētu ekzantematozu pustulozi (AGEP) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Citas klīniskajos pētījumos novērotās un pēcreģistrācijas periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības (ar * apzīmētas pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības).

Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\leq 1/10$), bieži ($\leq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\leq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\leq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

- Bieži: asiņošana, hemorāģiska anēmija*, trombocitopēnija, trombocitoze
- Reti: eozinofilija*
- Reti: imūnalerģiskas trombocitopēnijas ar trombozi gadījumi; dažos no tiem kā trombozes komplikācija bija orgānu infarkts vai locekļu išēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Imūnās sistēmas traucējumi

- Bieži: alerģiska reakcija
- Reti: anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, tai skaitā šoks*

Nervu sistēmas traucējumi

- Bieži: galvassāpes*

Asinsvadu sistēmas traucējumi

- Reti: spināla hematoma* (vai neiraksiāla hematoma). Šo reakciju rezultātā radušies dažādas pakāpes neiroloģiski bojājumi, tai skaitā ilgstoša vai paliekoša paralīze (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

- Ļoti bieži: paaugstināts aknu enzīmu līmenis (galvenokārt transamināzes, kuru koncentrācija > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu)
- Retāk: hepatocelulārs aknu bojājums*
- Reti: holestātisks aknu bojājums*

Ādas un zemādas audu bojājumi

- Bieži: nātrene, nieze, eritēma
- Retāk: bullozs dermatīts
- Reti: alopecija*
- Reti: ādas vaskulīts*, ādas nekroze,* kas parasti rodas injekcijas vietā (pirms šiem notikumiem parasti bijusi purpura vai eritematozi, sāpīgi ādas bojājumi ar infiltrāciju). Mezgliņi injekcijas vietā* (iekaisuma mezgliņi, kas nebija cistiski enoksaparīna ieslēgumi). Tie izzūd pēc dažām dienām, un tiem nevajadzētu būt par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai.
- Nav zināmi: akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze (AGEP).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

- Reti: osteoporoze* pēc ilgstošas terapijas (kuras ilgums pārsniedz 3 mēnešus)

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

- Bieži: hematoma injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, cita reakcija injekcijas vietā (piemēram, tūska, asiņošana, paaugstināta jutība, iekaisums, sacietējums, sāpes vai reakcija)
- Retāk: lokāls kairinājums; ādas nekroze injekcijas vietā

Izmeklējumi

- Reti: hiperkaliēmija (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošana

Tā ietvēra apjomīgu asiņošanu, kas kopumā novērota 4,2% pacientu (ķirurģiskie pacienti). Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls iznākums. Ķirurģiskajiem pacientiem asiņošanas komplikācijas uzskatīja par būtiskām: (1) ja asiņošana izraisījusi būtisku klīnisku notikumu; (2) ja tā saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos par ≤ 2 g/dl vai 2 vai vairāk asins preparātu vienību pārlicšanu. Retroperitoneāla un intrakraniāla asiņošana vienmēr tika uzskatīta par būtisku.

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, asiņošana var rasties šādu saistīto riska faktoru klātbūtnē: organiski bojājumi, kas var asiņot, invazīvas procedūras vai vienlaicīga hemostāzi ietekmējošu zāļu lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	<i>Ļoti bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Reti:</i> Retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a	<i>Ļoti bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Retāk:</i> Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži^b:</i> Asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Reti:</i> Retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Retāk:</i> Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana

^a: piemēram, hematoma, ekhimoze, izņemot ekhimozi injekcijas vietā, brūces hematoma, hematūrija, asiņošana no deguna un gastrointestināla asiņošana.

^b: biežums, pamatojoties uz retrospektīvu reģistra pētījumu, kurā piedalījās 3526 pacientus (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4 apakšpunktu – trombocītu skaita kontrole)

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	<i>Ļoti bieži:</i> Trombocitopenija ^β <i>Bieži:</i> Trombocitopēnija	<i>Retāk:</i> Trombocitopēnija	<i>Ļoti bieži:</i> Trombocitoze ^β <i>Bieži:</i> Trombocitopēnija	<i>Nav zināmi:</i> Trombocitopēnija	<i>Retāk:</i> Trombocitopēnija	<i>Bieži:</i> Trombocitoze ^β Trombocitopēnija <i>Ļoti reti:</i> Imūnalerģiska trombocitopēnija

^β: Trombocītu koncentrācijas palielināšanās >400 g/l.

Pediatriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte bērniem nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamajām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Enoksaparīna nātrija sāls nejauša pārdozēšana pēc i.v., ekstrakorporālas vai s.c. ievadīšanas var izraisīt hemorāģiskas komplikācijas. Pēc perorālu, pat lielu, devu lietošanas enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās ir maz iespējama.

Ārstēšana

Antikoagulanta ietekmi lielā mērā var neitralizēt, lēni i.v. injicējot protamīnu. Protamīna deva ir atkarīga no injicētās enoksaparīna nātrija sāls devas; 1 mg protamīna neitralizē 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta ietekmi, ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts iepriekšējo 8 stundu laikā. Ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts vairāk nekā 8 stundas pirms protamīna lietošanas vai ja noteikts, ka nepieciešama otra protamīna deva, var ievadīt 0,5 mg protamīna infūziju uz 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls. Ja pēc enoksaparīna nātrija sāls injicēšanas pagājušas vairāk kā 12 stundas, protamīna ievadīšana var nebūt nepieciešama. Tomēr, pat lietojot lielas protamīna devas, enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitāte nekad netiek neitralizēta pilnībā (maksimāli aptuveni 60% apmērā) (skatīt protamīna sāļu parakstīšanas informāciju).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, heparīna grupa. ATĶ kods: B01A B05

Inhixa ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamiskā iedarbība

Enoksaparīns ir LMWH, kura vidējā molmasa ir aptuveni 4500 daltonu, pie kādas standarta heparīna antitrombotiskā un antikoagulanta aktivitāte ir disociējusi. Aktīvā viela ir nātrija sāls.

In vitro attīrītā sistēmā enoksaparīna nātrija sālij ir augsta anti-Xa aktivitāte (aptuveni 100 SV/mg) un zema anti-IIa vai antitrombīna aktivitāte (aptuveni 28 SV/mg), ar attiecību 3.6. Cilvēka organismā šo antikoagulanta aktivitāti mediē anti-trombīns III (ATIII), rezultātā radot anti-trombotisku aktivitāti.

Bez enoksaparīna anti-Xa/IIa aktivitātes tā papildu antitrombotiskās un pretiekaisuma īpašības ir konstatētas veseliem cilvēkiem un pacientiem, kā arī preklīniskajos modeļos.

Tās ietver no ATIII atkarīgu citu asinsreces faktoru, piemēram, VIIa faktora, inhibīciju, endogēnā audu faktora ceļa inhibitora (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI) atbrīvošanās indukciju, kā arī samazinātu fon Vilebranda faktora (*von Willebrand factor*, vWF) atbrīvošanos no asinsvadu endotēlija asinsritē. Zināms, ka šie faktori veicina enoksaparīna nātrija sāls vispārējo antitrombotisko darbību.

Lietojot profilaktiski, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē aPTL. Lietojot terapeitiski, aPTL maksimālās aktivitātes laikā var būt 1,5-2,2 reizes ilgāks salīdzinājumā ar kontroles laiku.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ar ķirurģisku operāciju saistītas venozas trombembolijas profilakse

Paildzināta VTE profilakse pēc ortopēdiskas operācijas

Dubultmaskētā pētījumā par paildzinātu profilaksi pacientiem, kuriem veic gūžas protezēšanas operāciju, 179 pacienti saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) s.c., tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=90) vienreiz dienā s.c., vai placebo (n=89). DzVT sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā; netika saņemti ziņojumi par PE. Būtiska asiņošana neradās.

Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Placebo vienreiz dienā s.c. n (%)
Visi paildzinātajā profilaksē ārstētie pacienti	90 (100)	89 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits	6 (6,6)	18 (20,2)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimāla DzVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,008		
[#] p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,537		

Otrajā dubultmaskētajā pētījumā 262 pacienti bez venozas trombembolijas, kuriem veica gūžas protezēšanas operāciju un kuri hospitalizācijas laikā sākotnēji saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) s.c., tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=131) vienreiz dienā s.c., vai placebo (n=131). Līdzīgi kā pirmajā pētījumā, VTE sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā, vērtējot gan kopējo VTE gadījumu skaitu (21 enoksaparīna nātrija sāls grupā [16%] un 45 placebo grupā [34,4%]; p=0,001), gan proksimālas DzVT gadījumu skaitu (8 enoksaparīna nātrija sāls grupā [6,1%] un 28 placebo grupā [21,4%]; p<0,001). Starp enoksaparīna nātrija sāls un placebo grupu nekonstatēja būtiskas asiņošanas biežuma atšķirības.

Paildzināta VTE profilakse pēc onkoloģiskas ķirurģiskas operācijas

Dubultmaskētā daudzcentru pētījumā salīdzināja profilakses ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu un vienas nedēļas shēmu, vērtējot drošumu un efektivitāti 332 pacientiem, kam veica plānveida operāciju saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī. Pacienti 6 līdz 10 dienu garumā katru dienu saņēma enoksaparīna nātrija sāli (4000 SV (40 mg) s.c.), un pēc tam pēc nejaušības principa tika sadalīti grupās, lai vēl 21 dienas garumā saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli, vai placebo. 25. un 31. dienā vai agrāk, ja radās venozas trombembolijas simptomi, veica abpusēju venogrāfiju. Pacientus novēroja trīs mēnešus. Profilakse ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu garumā pēc ķirurģiskas operācijas saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī būtiski samazināja venogrāfiski pierādītas trombozes sastopamību salīdzinājumā ar profilaksi, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienas nedēļas garumā. Venozas trombembolijas biežums dubultmaskētā perioda beigās bija 12,0 % (n=20) placebo grupā un 4,8% (n=8) enoksaparīna nātrija sāls grupā; p=0,02. Tāda atšķirība bija saglabājusies arī pēc trim mēnešiem [13,8% salīdzinājumā ar 5,5% (n=23 salīdzinājumā ar 9), p=0,01]. Dubultmaskētajā vai novērošanas posmā nebija atšķirību asiņošanas vai citu komplikāciju biežuma ziņā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību, kas varētu ierobežot kustību spēju

Dubultmaskētā, daudzcentru, paralēlu grupu pētījumā enoksaparīna nātrija sāli 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. salīdzināja ar placebo DzVT profilaksē terapeitiskiem pacientiem ar būtiski ierobežotu kustību spēju akūtas slimības laikā (ko definēja kā <10 metrus lielu nostaigāto attālumu ≥3 dienu laikā). Šajā pētījumā piedalījās pacienti ar sirds mazspēju (III vai IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas); akūtu respiratoru mazspēju vai komplicētu hronisku respiratoru nepietiekamību, un akūtu infekciju vai akūtu reimatismu; ja šie traucējumi bija saistīti ar vismaz vienu VTE riska faktoru (vecums ≤75 gadi, vēzis, iepriekš bijusi VTE, aptaukošanās, varikozas vēnas, hormonālā terapija vai hroniska sirds vai respiratora mazspēja).

Pavisam pētījumā tika iesaistīti 1102 pacienti, un 1073 pacienti saņēma šīs zāles. Ārstēšana turpinājās 6 līdz 14 dienas (ilguma mediāna 7 dienas). Lietots devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c.,

enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja VTE sastopamību salīdzinājumā ar placebo. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Placebo n (%)
Visi akūtas slimības laikā zāles saņēmušie terapeitiskie pacienti	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimāla DzVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venoza trombembolija, kas ietvēra DzVT, PE un nāvi, par kuras cēloni uzskatīja trombemboliju * p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,0002			

Aptuveni 3 mēnešus pēc iesaistīšanas pētījumā VTE sastopamība enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) terapijas grupā bija saglabājusies būtiski mazāka nekā placebo grupā. Kopējais un būtiskas asiņošanas biežums placebo grupā bija attiecīgi 8,6% un 1,1%, enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) grupā — 11,7% un 0,3%, bet enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) grupā — 12,6% un 1,7%.

DzVT ar PE vai bez tās PE ārstēšana

Daudzcentru, paralēlo grupu pētījumā 900 pacienti ar akūtu DzVT apakšējās ekstremitātēs un ar PE vai bez tās tika randomizēti, lai stacionāra apstākļos saņemtu vai nu (i) enoksaparīna nātrija sāli 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā s.c., vai (ii) enoksaparīna nātrija sāli 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām s.c., vai (iii) heparīna i.v. *bolus* injekciju (5000 SV), pēc tam lietojot nepārtrauktu infūziju (ko ievadīja, lai panāktu aPTL no 55 līdz 85 sekundēm). Pavisam pētījumā tika randomizēti 900 pacienti, un visi pacienti saņēma šīs zāles. Visi pacienti saņēma arī varfarīna nātrija sāli (deva koriģēta atbilstoši protrombīna laikam, lai panāktu INR vērtību no 2,0 līdz 3,0); to sāka lietot 72 stundu laikā pēc tam, kad tika sāktas enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapija, un to turpināja lietot 90 dienu garumā. Enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapiju lietoja vismaz 5 dienas vai līdz brīdim, kad tika sasniegta varfarīna nātrija sāls INR mērķa vērtība. Abas enoksaparīna nātrija sāls shēmas bija ekvivalentas standarta heparīna terapijai, mazinot venozas trombembolijas (DzVT un/vai PE) recidīva risku. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā s.c. n (%)	Heparīna i.v. terapija, kas bija koriģēta atbilstoši aPTL n (%)
Visi zāles saņēmušie pacienti ar DzVT un PE vai bez tās	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Tikai DzVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimāla DzVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venoza trombembolija (DzVT un/vai PE) *95% ticamības intervāls, vērtējot kopējā VTE gadījumu skaita atšķirības starp ārstēšanas grupām, bija šāds: - enoksaparīna nātrija sāls vienreiz dienā salīdzinājumā ar heparīnu (no -3,0 līdz 3,5); - enoksaparīna nātrija sāls ik pēc 12 stundām salīdzinājumā ar heparīnu (no -4,2 līdz 1,7).			

Būtiskas asiņošanas biežums enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā grupā bija 1,7%, enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1,0 mg/kg) divreiz dienā grupā — 1,3%, bet heparīna grupā — 2,1%.

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstoša ārstēšana un recidīvu profilakse pacientiem ar aktīvu vēzi

Klīniskajos pētījumos ar ierobežotu pacientu skaitu recidivējošas venozās trombembolijas (VTE) biežuma rādītāji pacientiem, kuri tika ārstēti ar enoksaparīnu vienu vai divas reizes dienā 3 līdz 6 mēnešus, un pacientiem, kuri saņēma varfarīnu, ir salīdzināmi.

Efektivitāte reālās dzīves apstākļos tika novērtēta 4451 pacienta grupā ar simptomātisku VTE un aktīvu vēzi no daudznacionālā VTE un citu trombotisku stāvokļu pacientu reģistra RIETE. 3526 pacienti saņēma subkutāni enoksaparīnu līdz 6 mēnešiem, bet 925 pacienti saņēma subkutāni tinzaparīnu vai dalteparīnu. No 3526 pacientiem, kuri tika ārstēti ar enoksaparīnu, 891 pacients saņēma 1,5 mg/kg vienu reizi dienā kā sākotnējo terapiju, ārstēšanu turpinot 6 mēnešus (tikai vienu reizi dienā), 1854 pacienti saņēma sākotnēji 1,0 mg/kg divas reizes dienā, ārstēšanu turpinot 6 mēnešus, (tikai divas reizes dienā), un 687 pacienti kā sākotnējo terapiju saņēma 1,0 mg/kg divas reizes dienā, kam sekoja turpmāka ārstēšana 6 mēnešus ar 1,5 mg/kg vienu reizi dienā (divas reizes dienā - vienu reizi dienā). Vidējais ārstēšanas ilgums un mediāna līdz ārstēšanās shēmas maiņai bija attiecīgi 17 dienas un 8 dienas. Starp abām grupām nebija būtisku atšķirību attiecībā uz VTE recidīvu biežumu (skatīt tabulu), pie kam enoksaparīns atbilst iepriekš noteiktajam efektivitātes kritērijam 1,5 (HR koriģēts ar attiecīgiem kovariātiem 0,817, 95% TI: 0,499-1,336). Starp abām grupām nebija statistiski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz lielas asiņošanas (letālas vai bez letāla iznākuma) un nāves (jebkādu iemeslu dēļ) relatīvo risku (skatīt tabulu).

Tabula. Efektivitātes un drošuma rezultāti RIETECAT pētījumā

Rezultāts	Enoksaparīns n=3526	Cits LMWH n=925	Pielāgotas bīstamības koeficienti –
-----------	------------------------	--------------------	--

			enoksaparīns/cits LMWH [95% ticamības intervāls]
VTE recidīvs	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Liela asiņošana	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Neliela asiņošana	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Letālie gadījumi	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Tālāk ir sniegts pārskats par pacientu, kuri ir pabeiguši 6 mēnešu ārstēšanās kursu, rezultātiem katrā ārstēšanas shēmā, kas izmantota RIETECAT pētījumā:

Tabula. 6 mēnešu rezultāti pacientiem, kuri pabeidza 6 mēnešu ārstēšanās kursu dažādās shēmās

Rezultāts N (%) (95% TI)	Enoksap arīns visās shēmās	Enoksap arīns visās shēmās					ES atļauti LMWH
		Enoksap arīns 1x dienā	Enoksap arīns 2x dienā	Enoksap arīns 2x-1x dienā	Enoksap arīns 1x-2x dienā	Enoksap arīns Vairāk nekā viena maiņa	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE recidīvs	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%)
Liela asiņošana (letāla un bez letāla iznākuma)	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%)
Neliela asiņošana ar klīnisku nozīmi	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%)
Nāve jebkādu iemeslu dēļ	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%)
Letāla PE vai ar asiņošanu saistīta nāve	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 dati ar 95% TI

Nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 3171 pacients, kas bija iesaistīts pētījumā nestabilas stenokardijas vai miokarda infarkta bez Q zoba akūtajā fāzē, tika randomizēts, lai kopā ar acetilsalicilskābi (no 100 līdz 325 mg dienā) saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli devā 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, vai nefrakcionētu heparīnu i.v. ik pēc 12 stundām, pielāgojot terapiju atkarībā no aPTL. Pacienti vajadzēja būt ārstētiem slimnīcā vismaz 2 un ne vairāk kā 8 dienas līdz klīniskā stāvokļa stabilizēšanai, revaskularizācijas procedūrām vai izrakstīšanai no slimnīcas. Pacienti bija jānovēro līdz 30 dienu garumā. Salīdzinot ar heparīnu, enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja kombinēto stenokardijas, miokarda infarkta un nāves sastopamību: 14. dienā tas bija samazinājies no 19,8 līdz 16,6% (relatīvā riska samazinājums par 16,2%). Šāds kombinētās sastopamības samazinājums bija saglabājies arī pēc 30 dienām (no 23,3 līdz 19,8%; relatīvā riska samazinājums par 15%).

Nebija būtisku atšķirību, vērtējot būtisku asiņošanu, lai gan asiņošana s.c. injekcijas vietā bija biežāka.

Akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 20 479 pacienti ar STEMI, kas bija piemēroti fibrinolītiskās terapijas saņemšanai, tika randomizēti, lai saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli vienā 3000 SV (30 mg) i.v. bolus injekcijā apvienojumā ar 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. devu, pēc tam ik pēc 12 stundām ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. injekcijas veidā, vai i.v. nefrakcionētu heparīnu, kas pielāgots aPTL, 48 stundu garumā. Visi pacienti vismaz 30 dienu garumā tika ārstēti arī ar acetilsalicilskābi.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem no 75 gadu vecuma enoksaparīna nātrija sāls dozēšanas stratēģija tika pielāgota. Enoksaparīna nātrija sāls s.c. injekcijas veica līdz pacienta izrakstīšanai no slimnīcas vai maksimāli astoņu dienu garumā (kas ir agrāk).

4716 pacientiem veica perkutānu koronāro intervenci ar antitrombotisku terapiju, lietojot maskētas pētāmās zāles. Tāpēc enoksaparīna nātrija sāls grupas pacientiem PCI veica, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (nemainot zāles) un izmantojot iepriekšējos pētījumos aprobēto shēmu, tas ir, nelietojot papildu devas, ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi mazāk nekā 8 stundas pirms balona piepūšanas, vai i.v. bolus injekcijas veidā ievadot 30 SV/kg (0,3 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls, ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Enoksaparīna nātrija sāls, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, būtiski samazināja primārā mērķa kritērija, kas bija kombinēts un ietvēra nāvi jebkāda cēloņa dēļ vai atkārtotu miokarda infarktu pirmo 30 dienu laikā pēc randomizācijas, sastopamību [9,9 procenti enoksaparīna nātrija sāls grupā un 12,0 procenti nefrakcionētā heparīna grupā]; relatīvā riska samazinājums bija 17 procenti ($p<0,001$). Ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli priekšrocības, par ko liecina vairāki efektivitātes raksturlielumi, parādījās pēc 48 stundām, kad bija vērojama atkārtota miokarda infarkta relatīvā riska samazināšanās par 35%, salīdzinot ar nefrakcionētā heparīna terapiju ($p<0,001$).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primāro mērķa kritēriju bija nemainīga visās nozīmīgākajās apakšgrupās, arī dalot pacientus pēc vecuma, dzimuma, infarkta lokalizācijas, diabēta anamnēzē, iepriekš bijuša miokarda infarkta, lietotā fibrinolītiskā līdzekļa veida un laika līdz ārstēšanai ar pētāmajām zālēm. Ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, bija būtiska terapeitiska priekšrocība pacientiem, kuriem 30 dienu laikā pēc randomizācijas veica perkutānu koronāro intervenci (relatīvā riska samazinājums par 23 procentiem), vai pacientiem, kuri saņēma terapeitisku ārstēšanu (relatīvā riska samazinājums par 15 procentiem, attiecībā uz mijiedarbību $p=0,27$).

30 dienu saliktais mērķa kritērijs, kas ietvēra nāvi, atkārtotu miokarda infarktu vai intrakraniālu asiņošanu (tīrā klīniskā ieguvuma raksturlielums) enoksaparīna nātrija sāls grupā radās būtiski retāk (10,1%; $p<0,0001$) nekā heparīna grupā (12,2%), kas atbilst relatīvā riska samazinājumam par 17% par labu ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli.

Būtiskas asiņošanas sastopamība pēc 30 dienām enoksaparīna nātrija sāls grupā bija būtiski lielāka (2,1%; $p<0,0001$) nekā heparīna grupā (1,4%). Enoksaparīna nātrija sāls grupā bija lielāka gastrointestinālas asiņošanas sastopamība (0,5%) nekā heparīna grupā (0,1%), bet intrakraniālas asiņošanas sastopamība abās grupās bija līdzīga (0,8% enoksaparīna nātrija sāls grupā un 0,7% heparīna grupā).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primārajiem vērtētajiem raksturlielumiem, kas tika novērota pirmo 30 dienu laikā, saglabājās 12 mēnešus ilgā novērošanas periodā.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz literatūras datiem, enoksaparīna nātrija sāls lietošana 4000 SV (40 mg) devā pacientiem ar cirozi (B-C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir droša un efektīvi novērš portālo vēnu trombozi. Jāņem vērā, ka literatūras pētījumiem var būt ierobežojumi. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, jo šiem pacientiem ir palielināta asiņošanas iespējamība (skatīt 4.4. apakšpunktu), un oficiāli devas noteikšanas pētījumi pacientiem ar cirozi (A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav veikti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārējais raksturojums

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskie raksturlielumi pētīti galvenokārt attiecībā uz plazmas anti-Xa aktivitātes laiku un arī attiecībā uz anti-IIa aktivitāti, lietojot ieteikto devu, pēc vienreizējas un atkārtotas s.c. ievadīšanas un pēc vienreizējas i.v. ievadīšanas. Kvantitatīvi anti-Xa un anti-IIa farmakokinētisko aktivitāti noteica, izmantojot validētas amidolītiskās metodes.

Uzsūkšanās

Enoksaparīna nātrija sāls absolūtā biopieejamība pēc s.c. injekcijas, ņemot vērā anti-Xa aktivitāti, ir tuvu 100%.

Var izmantot atšķirīgas devas un zāļu formas, kā arī dozēšanas shēmas.

Vidējā maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā vērojama 3 līdz 5 stundas pēc s.c. injekcijas un atbilst aptuveni 0,2, 0,4, 1,0 un 1,3 anti-Xa SV/ml pēc tam, kad vienreizējas s.c. injekcijas veidā ievadīta attiecīgi 2000 SV, 4000 SV, 100 SV/kg vai 150 SV/kg deva (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg vai 1,5 mg/kg).

3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcija, pēc kuras tūlīt sāka lietot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, izraisīja sākotnējo maksimālo anti-Xa aktivitātes līmeni 1,16 SV/ml (n=16) un vidējo iedarbību, kas atbilst 88% no iedarbības līdzsvara koncentrācijā. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā ārstēšanas dienā.

Pēc 4000 SV (40 mg) atkārtotas s.c. ievadīšanas vienreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem vienreiz dienā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā dienā, un vidējā iedarbība ir par aptuveni 15% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas. Pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas s.c. ievadīšanas divreiz dienā līdzsvara fāze tiek sasniegta laikā no 3. līdz 4. dienai, un vidējā iedarbība ir aptuveni par 65% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas lietošanas, bet vidējā maksimālā un zemākā anti-Xa aktivitāte ir attiecīgi aptuveni 1,2 un 0,52 SV/ml.

Injekcijas tilpums un devas koncentrācija 100-200 mg/ml robežās neietekmē farmakokinētiskos raksturlielumus veseliem brīvprātīgajiem.

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika ieteicamo devu diapazonā šķiet lineāra.

Mainība vienam pacientiem un starp pacientiem ir zema. Pēc atkārtotas s.c. ievadīšanas zāles neuzkrājas.

Anti-IIa aktivitāte plazmā pēc s.c. ievadīšanas ir aptuveni desmit reižu mazāka nekā anti-Xa aktivitāte. Vidējo maksimālo anti-IIa aktivitāti novēro aptuveni 3 - 4 stundas pēc s.c. injekcijas, un pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas divreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas vienreiz dienā tā ir attiecīgi 0,13 SV/ml un 0,19 SV/ml.

Izkliede

Enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitātes izkļedes tilpums ir aptuveni 4,3 litri, un tas ir gandrīz tāds pats kā asiņu tilpums.

Biotransformācija

Enoksaparīna nātrija sāls galvenokārt metabolizējas aknās, desulfurējoties un/vai depolimerizējoties līdz savienojumiem ar mazāku molmasu un daudz mazāku bioloģisko aktivitāti.

Eliminācija

Enoksaparīna nātrija sāls irviela, kurai raksturīgs zems klīrenss: vidējais anti-Xa plazmas klīrenss pēc 6 stundas ilgas i.v. infūzijas, kurā ievadīta deva 150 SV/kg (1,5 mg/kg), ir 0,74 l/h.

Eliminācija notiek vienā fāzē, un eliminācijas pusperiods pēc vienas s.c. devas ir aptuveni 5 stundas, bet pēc atkārtotām s.c. devām tas ir aptuveni līdz 7 stundām.

Aktīvo fragmentu renālais klīrenss veido aptuveni 10% no ievadītās devas, bet kopējā aktīvo un neaktīvo fragmentu izvadīšana caur nierēm — 40% no devas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, enoksaparīna nātrija sāls kinētikas raksturlielumi gados vecākiem cilvēkiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem cilvēkiem neatšķiras, ja vien ir normāli nieru darbības rādītāji. Tomēr, tā kā ir zināms, ka līdz ar vecumu pavājinās nieru darbība, gados vecākiem pacientiem var būt samazināta enoksaparīna nātrija sāls eliminācija (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar progresējušu cirozi, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā, lielāks aknu darbības traucējumu smagums (vērtējot pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bija saistīts ar mazāku maksimālo anti-Xa aktivitāti. Šāds samazinājums galvenokārt bija saistīts ar samazinātu ATIII koncentrāciju, kas rodas sekundāri samazinātai ATIII sintēzei pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Līdzsvara koncentrācijā novērota lineāra sakarība starp anti-Xa plazmas klīrensu un kreatinīna klīrensu, kas liecina par samazinātu enoksaparīna nātrija sāls klīrensu pacientiem ar pavājinātu nieru darbību. Anti-Xa aktivitāte, par ko liecina zemlīknes laukums (AUC), līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas s.c. ievadīšanas vieglu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 30–50 ml) ir nedaudz palielināta. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) AUC līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas s.c. ievadīšanas ir būtiski — vidēji par 65% — lielāks (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Hemodialīze

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika pēc vienreizējas 25 SV, 50 SV vai 100 SV/kg devas i.v. ievadīšanas (0,25, 0,50 vai 1,0 mg/kg) izrādījās līdzīga kā kontroles populācijā, lai gan AUC bija divreiz lielāks nekā kontroles grupā.

Ķermeņa masa

Pēc atkārtotas s.c. ievadīšanas 150 SV/kg (1,5 mg/kg) devā anti-Xa aktivitātes vidējais AUC līdzsvara koncentrācijā veseliem brīvprātīgajiem ar aptaukošanos (KMI 30–48 kg/m²) ir nedaudz lielāks nekā kontroles grupas dalībniekiem, kuriem nav aptaukošanās, taču maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā nav palielināta. Pacientiem ar aptaukošanos ir mazāks ķermeņa masai pielāgotais klīrenss, ievadot s.c.

Kad devas tika ievadītas, nekorģējot pēc ķermeņa masas, atklājās, ka pēc vienas s.c. ievadīšanas 4000 SV (40 mg) devas anti-Xa iedarbība sievietēm ar nelielu svaru (<45 kg) ir par 52% spēcīgāka, bet vīriešiem ar nelielu svaru (<57 kg) — par 27% spēcīgāka nekā kontroles grupas personām ar normālu ķermeņa masu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Lietojot vienlaicīgi, nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp enoksaparīna nātrija sāli un trombolītiskajiem līdzekļiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Izņemot enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta iedarbību, citas nelabvēlīgas reakcijas, lietojot 15 mg/kg dienā 13 nedēļas ilgos s.c. toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem un 10 mg/kg dienā 26 nedēļas ilgos s.c. un i.v. toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem, nekonstatēja.

In vitro pārbaudēs, tai skaitā Eimsa testā un peļu limfomas šūnu mutāciju veicināšanas testā, enoksaparīna nātrija sālij nav konstatēta mutagēna aktivitāte; *in vitro* pārbaudēs, veicot cilvēka limfocītu hromosomu aberāciju testu, un *in vivo* pārbaudēs, veicot žurku kaulu smadzeņu hromosomu aberāciju testu, šīm zālēm nav konstatēta klastogēna aktivitāte.

Grūsnām žurku un trušu matītēm veiktajos pētījumos, lietojot s.c. enoksaparīna nātrija sāls devas līdz 30 mg/kg dienā, nekonstatēja pierādījumus par teratogēnu ietekmi vai fetotoksicitāti. Konstatēts, ka enoksaparīna nātrija sāls neietekmē žurku tēviņu vai mātišu fertilitāti vai reproduktivitāti, s.c. ievadot līdz 20 mg/kg lielas dienas devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

s.c. injekcija

Nedrīkst jaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

i.v. (bolus) injekcija tikai akūta STEMI indikācijai

Enoksaparīna nātrija sāli var droši ievadīt ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pilnšļirce

3 gadi

Ar nātrija hlorīdu 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām atšķaidītas zāles 8 stundas

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,2 ml šķīdums:

- caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un zilu polipropilēna virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar adatas aizsargu vai manuāls adatas aizsargs; vai
- caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un balts polikarbonāta virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar UltraSafe Passive adatas aizsargu.

Iepakojumi pa:

- 1 pilnšļirce un 2, 6, 10, 20, 50 pilnšļircēm
- 2, 6, 10, 20, 50 un 90 pilnšļircēm ar adatas aizsarga
- 6, 10 un 20 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu
- 2 un 6 pilnšļircēm ar UltraSafe Passive adatas aizsarga

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

NORĀDĪJUMI PAR RĪKOŠANOS: PILNŠĻIRCE

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci bez adatas aizsarga

Ja spējāt injicēt sev zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

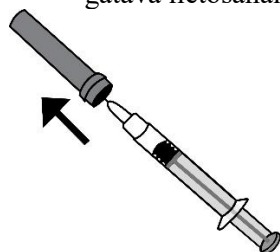
- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.
- 5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

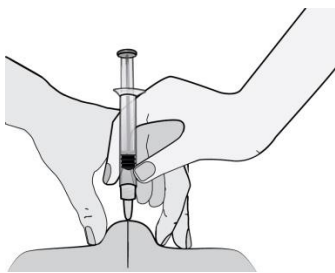


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

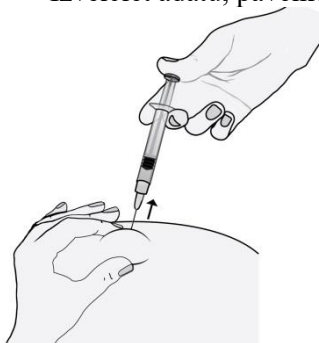
- 6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 8) Ar īkšķispiet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.
- 9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā.



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 10) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci ar adatas aizsargu

Jūsu pilnšļircei ir pievienots adatas aizsargs, lai aizsargātu Jūs pret savainošanu ar adatu.

Ja spējat injicēt sev šo zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

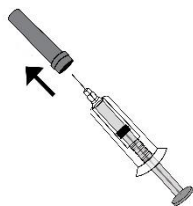
Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāzamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

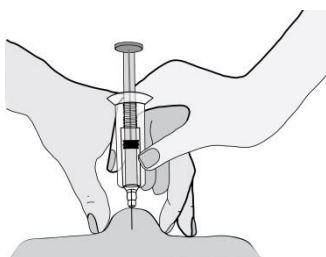


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

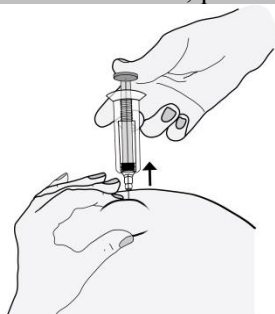
Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

10) Spēcīgi uzspiediet uz šļirces virzuļa. Adatas plastikāta aizsargierīce, kam ir cilindra forma, automātiski uzbīdīsies virsū adatai, to pilnībā nosedzot.

"CLICK"



- 11) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceīts. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci ar UltraSafe Passive adatas aizsargu

Jūsu pilnšļircei ir pievienots UltraSafe Passive adatas aizsargs, lai aizsargātu Jūs pret savainošanos ar adatu. Ja spējat injicēt sev zāles šo zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

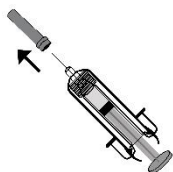
Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

- 5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

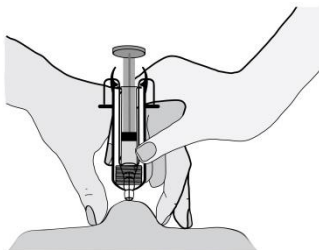


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

- 6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

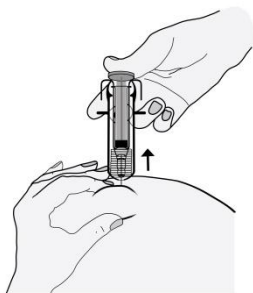
Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 10) Atlaidiet virzuli un ļaujiet šļircei virzīties augšup, līdz visa adata ir aizsargāta un nofiksējas.



- 11) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci ar manuāli aktivizētu adatas aizsargu

Jūsu pilnšļircei ir pievienots manuāli aktivizēts adatas aizsargs, lai aizsargātu Jūs pret savainošanos ar adatu.

Ja spējat injicēt sev šo zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāzamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.
- 5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

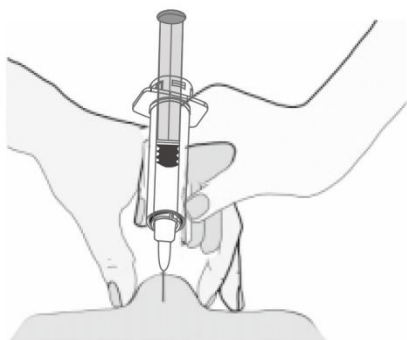


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

- 6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



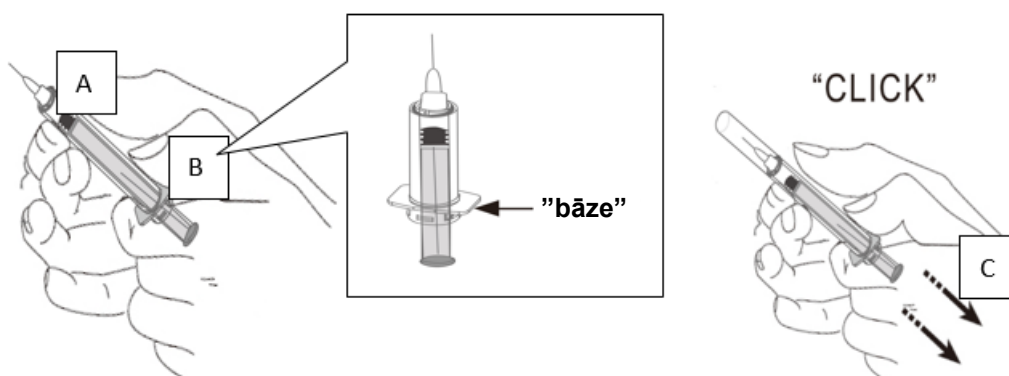
8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

10) Ar vienu roku stingri turiet šļirces cilindru (A). Ar otru roku turiet pamatni, šļirces “spārnus” (B) un pavelciet pamatni, līdz atskan klikšķa skaņa (C). Tagad lietotā adata ir pilnībā aizsargāta.



11) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 15/09/2016
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 26/08/2021

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācijas par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 4000 SV (40 mg)/0,4 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

10 000 SV/ml (100 mg/ml) šķīdums injekcijām

Katra pilnšļircē satur enoksaparīna nātrija sāli (*enoxaparinum natricum*) ar 4000 SV anti-Xa aktivitātes (atbilst 40 mg) 0,4 ml ūdens injekcijām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

Enoksaparīna nātrija sāls ir bioloģiskas izcelsmes viela, ko iegūst no cūku zarnu gļotādas iegūta heparīna benzilestera sārmainās depolimerizācijas ceļā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē (injekcija).

Dzidrs, bezkrāsains līdz bāli dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Inhixa indicēts pieaugušajiem:

- Venozas trombembolijas profilaksei vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem veic ortopēdiskas vai vispārējas ķirurģiskās operācijas, tai skaitā ļaundabīgo audzēju ķirurģiskās operācijas.
- Venozas trombembolijas profilaksei terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību (piem., akūtu sirds mazspēju, elpošanas nepietiekamību, smagām infekcijām vai reimatiskām slimībām) un ierobežotām pārvietošanās spējām, kuriem ir palielināts venozas trombembolijas risks.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšanai, izņemot PE, kad varētu būt nepieciešama trombolītiska terapija vai ķirurģiska ārstēšana.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstošai ārstēšanai un recidīvu profilaksei pacientiem ar aktīvu vēzi.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.
- Akūts koronārais sindroms:
 - nestabils stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (*Non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) ārstēšanai kombinācijā ar perorāli lietojamu acetilsalicilskābi;
 - akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) ārstēšanai, tai skaitā pacientiem, kuriem nepieciešama medicīniska funkciju regulācija, vai sekojošas perkutānas koronārās intervences (*percutaneous coronary intervention*, PCI) gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Venozas trombembolijas profilakse vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem

Individuālo trombembolijas risku pacientiem var noteikt, izmantojot validētu riska stratificēšanas modeli.

- Pacientiem ar vidēju trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 2000 SV (20 mg) vienu reizi dienā subkutānas (s.c.) injekcijas veidā. Vidēja riska ķirurģisku operāciju gadījumā pierādīts, ka pirmsoperācijas periodā sāka enoksaparīna nātrija sāls lietošana (2 stundas pirms ķirurģiskas operācijas) 2000 SV (20 mg) devā ir efektīva un droša. Vidēja riska pacientiem enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina vismaz 7-10 dienas neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Profilakse jāturpina, līdz pacientam vairs nav būtiski samazināts kustīgums.
- Pacientiem ar augstu trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā s.c. injekcijas veidā; terapiju vēlams sākt 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas. Ja enoksaparīna nātrija sāls profilaktisku lietošanu nepieciešams sākt agrāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas (piem., augsta riska grupas pacientiem, kuri gaida uz plānveida ortopēdisku ķirurģisko operāciju), pēdējā injekcija jāievada ne vēlāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas, un šo zāļu lietošana jāatsāk 12 stundas pēc operācijas.
 - Pacientiem, kuriem veic apjomīgas ortopēdiskas ķirurģiskās operācijas, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 5 nedēļu garumā.
 - Pacientiem ar augstu venozas trombembolijas (VTE) risku, kuriem veic vēdera dobuma vai iegurņa ķirurģisku operāciju ļaundabīga audzēja dēļ, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 4 nedēļu garumā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem

Enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā s.c. injekcijas veidā. Enoksaparīna nātrija sāls lietošanu ordinē vismaz uz 6 līdz 14 dienām neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Ieguvums no ārstēšanas, kuras ilgums pārsniedz 14 dienas, nav pierādīts.

DzVT un PE ārstēšana

Enoksaparīna nātrija sāli var ievadīt s.c., vai nu vienu reizi dienā injicējot 150 SV/kg (1,5 mg/kg), vai divas reizes dienā injicējot pa 100 SV/kg (1 mg/kg).

Shēma jāizvēlas ārstam, pamatojoties uz individuālu novērtējumu un ņemot vērā arī trombembolijas riska un asiņošanas riska novērtējumu. Shēma, kad lieto 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienu reizi dienā, jāizmanto pacientiem bez komplikācijām un ar zemu VTE atkārtotās risku. Shēma, kad lieto 100 SV/kg (1 mg/kg) divas reizes dienā, jāizmanto visiem pārējiem pacientiem, piemēram, pacientiem, kuriem ir aptaukošanās, simptomātiska PE, vēzis, atkārtota VTE vai proksimāla (*vena iliaca*) tromboze.

Ārstēšanu ar enoksaparīna nātrija sāli ordinē vidēji uz 10 dienām. Kad tas ir atbilstoši, jāsāk perorālo antikoagulantu terapija (skatīt “Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli uz perorālajiem antikoagulantiem” 4.2. apakšpunkta beigās).

Veicot dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstošu ārstēšanu un recidīvu profilaksi pacientiem ar aktīvu vēzi, ārstiem ir rūpīgi jāizvērtē pacienta individuālais trombembolijas un asiņošanas risks.

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg), ko ievada divas reizes dienā subkutānas injekcijas veidā 5 līdz 10 dienas, kam seko 150 SV/kg (1,5 mg/kg) reizi dienā subkutānas injekcijas veidā līdz 6 mēnešiem. Nepārtrauktas antikoagulantu terapijas ieguvums ir atkārtoti jāizvērtē pēc 6 mēnešu ilga ārstēšanas perioda.

Trombu veidošanās profilakse hemodialīzes laikā

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls.

Pacientiem ar augstu asiņošanas risku deva jāsamazina līdz 50 SV/kg (0,5 mg/kg), ja ir pieeja diviem asinsvadiem, vai līdz 75 SV/kg (0,75 mg/kg), ja ir pieeja vienam asinsvadam.

Hemodialīzes laikā enoksaparīna nātrija sāls jāievada arteriālās līnijas kontūrā dialīzes sesijas sākumā. Šādai devai parasti ir pietiekams efekts 4 stundu sesijai, tomēr, ja konstatē fibrīna gredzenus, piemēram, pēc ilgākas sesijas nekā parasti, var lietot papildu devu no 50 SV līdz 100 SV/kg (no 0,5 līdz 1 mg/kg).

Dati par pacientiem, kuriem enoksaparīna nātrija sāli lieto profilaksei vai ārstēšanai un hemodialīzes sesiju laikā, nav pieejami.

Akūts koronārais sindroms: nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšana un akūta STEMI ārstēšana

- Nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām s.c. injekcijas veidā kombinācijā ar antiagregantu. Terapijas ilgumam jābūt vismaz 2 dienas, un tā jāturpina, līdz klīniskais stāvoklis stabilizējies. Parasti ārstēšanas ilgums ir no 2 līdz 8 dienām. Neatkarīgi no ārstēšanas stratēģijas visiem pacientiem, kuriem nav kontrindikāciju, ieteicams lietot acetilsalicilskābi sākotnējā perorālajā piesātinošajā devā 150–300 mg (pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši acetilsalicilskābi) un uzturošajā devā 75–325 mg dienā ilgtermiņā.
- Akūta STEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza (i.v.) bolus deva 3000 SV (30 mg) plus 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. deva, pēc tam ik pēc 12 stundām s.c. ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg; katrā no pirmajām divām s.c. devām maksimāli 10 000 SV (100 mg)). Ja vien nav kontrindikāciju, vienlaicīgi jālieto atbilstoša antiagregantu terapija, piemēram, acetilsalicilskābe perorāli (no 75 mg līdz 325 mg vienu reizi dienā). Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 8 dienas vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas, atkarībā no tā, kas notiek agrāk. Lietojot kopā ar trombolītisku līdzekli (fibrīnspecifisku vai ne-fibrīnspecifisku), enoksaparīna nātrija sāls jālieto 15 minūtes pirms un 30 minūtes pēc fibrinolītiskās terapijas sākuma.
 - Informāciju par devu pacientiem, kuru vecums ir ≤ 75 gadi, skatīt sadaļā “Gados vecāki cilvēki”.
 - Ja pacientiem, kuriem veic PKI, pēdējā s.c. enoksaparīna nātrija sāls deva ievadīta mazāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, papildu devas nav nepieciešamas. Ja pēdējā s.c. deva ievadīta vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, jāievada enoksaparīna nātrija sāls i.v. bolus deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg).

Īpašās pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte pediatriskajā populācijā nav pierādīta.

Gados vecāki cilvēki

Nevienas indikācijas gadījumā, izņemot STEMI, gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāsamazina, ja vien nav nieru darbības traucējumu (skatīt tālāk “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktu). Akūta STEMI ārstēšanai gados vecākiem pacientiem no ≤ 75 gadu vecuma nedrīkst izmantot sākotnējo i.v. bolus devu. Jāsāk ar 75 SV/kg (0,75 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām (maksimāli 75 SV (75 mg) katrā no tikai pirmajām divām s.c. devām, pēc tam pārējās lietošanas reizēs lietojot pa 75 SV/kg (0,75 mg/kg) s.c.). Informāciju par devu gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem skatīt turpmāk zem virsraksta “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Pieejamie dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu), un šiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)

Smagi nieru darbības traucējumi

Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Devu tabula pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $[15-30]$ ml/min):

Indikācija	Dozēšanas shēma
Venozas trombembolijas profilakse	2000 SV (20 mg) s.c. reizi dienā

DzVT un PE ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Akūta STEMI ārstēšana (pacientiem vecumā līdz 75 gadiem)	1 x 3000 SV (30 mg) i.v. <i>bolus</i> injekcija plus 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. ik pēc 24 stundām
Akūta STEMI ārstēšana (pacientiem pēc 75 gadu vecuma)	Bez sākotnējas i.v. <i>bolus</i> injekcijas, 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. ik pēc 24 stundām

Ieteicamie devas pielāgojumi neattiecas uz hemodialīzes indikāciju.

Vidēji smagi un viegli nieru darbības traucējumi

Lai gan nav ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min), ieteicama rūpīga klīniska novērošana.

Lietošanas veids

Inhixa nav indicēts intramuskulārai lietošanai, tādēļ to nedrīkst ievadīt šādā veidā.

Venozas trombembolijas profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas, DzVT un PE ārstēšanai, ilgstošai DzVT un PE ārstēšanai pacientiem ar aktīvu vēzi, nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāli jāievada s.c. injekciju veidā.

- Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu i.v. *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko s.c. injekcija.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā ieteicams ievadīt, izmantojot dialīzes kontūra arteriālo līniju.

Vienreizējai lietošanai paredzētā pilnšļirce ir gatava tūlītējai lietošanai.

Izmantojot ampulas vai vairākdevu flakonus, ieteicams izmantot tuberkulīna vai ekvivalentu šļirci, lai nodrošinātu atbilstošu zāļu tilpuma paņemšanu.

S.c. injekcijas tehnika

Injekciju vēlams veikt, pacientam atrodoties guļus stāvoklī. Enoksaparīna nātrija sāli ievada dziļas s.c. injekcijas veidā.

Izmantojot pilnšļirci, pirms injekcijas no šļirci nedrīkst izspiest gaisa pūslīti, lai izvairītos no zāļu zuduma. Ja, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, jāpielāgo injicējamais zāļu daudzums, jāizmanto graduētās pilnšļirci, lai sasniegtu vajadzīgo tilpumu, pirms injekcijas likvidējot lieko daudzumu. Lūdzam ņemt vērā, ka dažos gadījumos precīza deva nav iespējama šļirci mērietaļu dēļ, un tādā gadījumā tilpums jānoapaļo līdz tuvākajai iedaļai.

Zāles pārmaiņus jāievada anterolaterāli vai posterolaterāli vēdera sienā kreisajā un labajā pusē.

Adata visā garumā vertikāli jāievada ādas krokā, kas tiek saudzīgi turēta starp īkšķi un rādītājpirkstu. Ādas kroku nedrīkst atlaist, kamēr injekcija nav pabeigta. Pēc ievadīšanas injekcijas vietu nedrīkst berzēt.

Piezīme par pilnšļircēm ar automātisko drošības sistēmu: injekcijas beigās sāk darboties drošības sistēma (skatīt norādījumus 6.6. apakšpunktā).

Ja pacients zāles ievada patstāvīgi, viņam jāievēro instrukcijas, kas sniegtas tā iepakojumam pievienotajā pacientiem paredzētajā lietošanas instrukcijā.

I.v. (bolus) injekcija (tikai akūta STEMI indikācijai)

Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu i.v. *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko s.c. injekcija.

I.v. injekcijai var izmantot vai nu vairākdevu flakonu, vai pilnšļirci.

Enoksaparīna nātrijs jāievada caur i.v. līniju. To nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm. Lai izvairītos no enoksaparīna nātrijs sāls iespējamās sajaukšanas ar citām zālēm, izvēlēta i.v. pieeja pirms un pēc enoksaparīna nātrijs sāls i.v. *bolus* ievadīšanas jāizskalo ar pietiekamu daudzumu nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma vai 5% glikozes šķīduma ūdenī injekcijām, lai attīrītu zāļu ievadīšanas pieslēgvietu. Enoksaparīna nātrijs sāli drīkst droši ievadīt kopā ar parastu nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām.

Sākotnējā 3000 SV (30 mg) bolus injekcija

Sākotnējai 3000 SV (30 mg) *bolus* injekcijai, izmantojot graduētu enoksaparīna nātrijs sāls pilnšļirci, liekais šķidrums ir jāizvada, lai šļircē paliktu tikai 3000 SV (30 mg). 3000 SV (30 mg) devu tad var ievadīt tieši i.v. līnijā.

Papildu bolus injekcija PCI gadījumā, kad pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas

Pacientiem, kuriem veic PCI, jāievada papildu i.v. *bolus* deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg), ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Lai precīzi injicētu nelielu šķidruma tilpumu, zāles ieteicams atšķaidīt līdz 300 SV/mL (3 mg/ml).

Lai iegūtu šķīdumu ar koncentrāciju 300 SV/ml (3 mg/ml), izmantojot 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrijs sāls pilnšļirci, ieteicams lietot 50 ml infūziju maisu (t.i., izmantojot vai nu nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām), rīkojoties šādi: ar šļirci paņemiet no infūziju maisa 30 ml un likvidējiet šo šķidrumu. Pie maisā atlikušajiem 20 ml injicējiet visu 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrijs sāls pilnšļirces saturu. Uzmanīgi sajauciet maisa saturu. Paņemiet ar šļirci nepieciešamo atšķaidītā šķīduma daudzumu ievadīšanai i.v. līnijā.

Pēc atšķaidīšanas injicējamo tilpumu var aprēķināt, izmantojot formulu [atšķaidītā šķīduma tilpums (ml) = pacienta ķermeņa masa (kg) x 0,1] vai izmantojot tālāk doto tabulu. Atšķaidījumu ieteicams sagatavot tieši pirms lietošanas.

Caur i.v. līniju injicējamais tilpums pēc atšķaidīšanas ar koncentrāciju 300 SV (3 mg)/ml

Ķermeņa masa	Nepieciešamā deva	Injicējamais tilpums
	30 SV/kg (0,3 mg/kg)	pēc atšķaidīšanas līdz galīgajai koncentrācijai 300 SV (3 mg)/ml
[kg]	SV	[mg]
45	1350	13,5
50	1500	15
55	1650	16,5
60	1800	18
65	1950	19,5
70	2100	21
75	2250	22,5
80	2400	24
85	2550	25,5
90	2700	27
95	2850	28,5
100	3000	30
105	3150	31,5
110	3300	33
115	3450	34,5
120	3600	36
125	3750	37,5
130	3900	39
135	4050	40,5
140	4200	42
145	4350	43,5
150	4500	45

Injekcija arteriālajā līnijā

Zāles ievada caur dialīzes kontūra arteriālo līniju trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un perorālajiem antikoagulantiem

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un K vitamīna antagonistiem (KVA)

Klīniskā novērošana un laboratoriskie izmeklējumi [protrombīna laiks, ko izsaka kā starptautisko standartizēto koeficientu (*International Normalised Ratio*, INR)] jāintensificē, lai monitorētu KVA efektu.

Tā kā paiet laiks, pirms tiek sasniegts KVA maksimālais efekts, enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina, lietojot konstantu devu, kamēr vien tas ir nepieciešams, lai INR divās secīgās pārbaudēs paliktu attiecīgajai indikācijai vēlamajā terapeitiskajā diapazonā.

Pacienti, kuri lieto KVA, KVA lietošana jāpārtrauc, un pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jālieto, kad INR vērtība ir nokritusies zem terapeitiskā diapazona.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un tiešas darbības perorālajiem antikoagulantiem (direct oral anticoagulants, DOAC)

Pacienti, kuri lieto enoksaparīna nātrija sāli, enoksaparīna nātrija sāls lietošana jāpārtrauc un jāsāk lietot DOAC 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jālieto nākamā plānotā enoksaparīna nātrija sāls deva, vai saskaņā ar DOAC lietošanas norādījumiem.

Pacienti, kuri lieto DOAC, pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jāievada laikā, kad būtu jālieto nākamā DOAC deva.

Lietošana spinālās/epidurālās anestēzijas vai lumbālās punkcijas apstākļos

Ja ārsts pieņem lēmumu veikt antikoagulāciju epidurālās vai spinālās anestēzijas vai analgēzijas vai lumbālās punkcijas kontekstā, neiraksiālu hematomu riska dēļ nepieciešama rūpīga neiroloģiskā novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- Profilaktiskās devās

Starp pēdējo profilaktiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 12 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara.

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida vismaz 12 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 24 stundām.

Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) lietošanas sākšana 2 stundu laikā pirms operācijas nav savietojama ar neiraksiālu anestēziju.

- Terapeitiskās devās

Starp pēdējo terapeitiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 24 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida 24 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 48 stundām.

Pacienti, kuriem šīs zāles lieto divreiz dienā (t.i., 75 SV/kg (0,75 mg/kg) divreiz dienā vai 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā), jāizlaiž enoksaparīna nātrija sāls otrā deva, lai tiktu nodrošināts pietiekams laiks pirms katetra ievietošanas vai izņemšanas.

Šajos laika punktos jāņem vērā ir nosakāma anti-Xa koncentrācija, un šāda nogaidīšana negarantē izvairīšanos no neiraksiālas hematomas.

Līdzīgi jāapsver iespēja nelietot enoksaparīna nātrija sāli vismaz 4 stundas pēc spinālās vai epidurālās punkcijas vai pēc katetra izņemšanas. Nogaidīšanai jābūt balstītai uz ieguvuma un riska novērtējumu, ņemot vērā gan trombozes risku, gan asiņošanas risku procedūras un pacienta riska faktoru kontekstā.

4.3. Kontrindikācijas

Enoksaparīna nātrija sāls ir kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret enoksaparīna nātrija sāli, heparīnu vai tā atvasinājumiem, tai skaitā citiem mazmolekulārajiem heparīniem (*low molecular weight heparins*, LMWH), vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- ar anamnēzē esošu imūnsistēmas medikamentu heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT) pēdējo 100 dienu laikā vai cirkulējošu antivielu klātbūtni (skatīt arī 4.4. apakšpunktu);
- ar aktīvu klīniski nozīmīgu asiņošanu un stāvokļiem ar augstu asiņošanas risku, tai skaitā nesen pārciestu hemorāģisku insultu, gastrointestinālu čūlu, ļaundabīgu audzēju ar augstu asiņošanas risku, nesen pārciestu galvas smadzeņu, spinālu vai oftalmoloģisku operāciju, apstiprinātu barības vada vēnu varikozu vai aizdomām par to, arteriovenozām patoloģijām, asinsvadu aneirismām vai būtiskiem intraspinaliem vai intracerebrāliem asinsvadu bojājumiem;
- kuriem veic spinālu vai epidurālu anestēziju, vai lokāli-reģionālu anestēziju, kad iepriekšējo 24 stundu laikā terapijā izmantots enoksaparīna nātrija sāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

LMWH ir bioloģiskas izcelsmes zāles. Lai uzlabotu bioloģisko zāles izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārēja informācija

Enoksaparīna nātrija sāli nedrīkst aizstāt (vienību pret vienību) ar citiem LMWH un otrādi. Šīm zālēm ir atšķirīgs ražošanas process, molmasa, specifiskā anti-Xa un anti-IIa aktivitāte, vienības, devas un klīniskā efektivitāte un drošums. Tas izraisa farmakokinētikas un ar to saistītās bioloģiskās aktivitātes

(piemēram, antitrombīna aktivitātes un mijiedarbības ar trombocītiem) atšķirības. Tādēļ nepieciešama īpaša vērība un norādījumu ievērošana par katru konkrēto zāļu lietošanu.

HIT anamnēzē (>100 dienu)

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem, kuriem anamnēzē pēdējo 100 dienu laikā ir imūnsistēmas mediēta HIT, vai cirkulējošu antivielu klātbūtnē, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Cirkulējošas antivielas var saglabāties vairākus gadus.

Enoksaparīna nātrija sāls īpaši piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē (>100 dienu) ir heparīna inducēta trombocitopēnija bez cirkulējošām antivielām. Lēmums lietot enoksaparīna nātrija sāli tādā gadījumā pieņemams tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas un pēc tam, kad izvērtētas iespējas izmantot alternatīvu terapiju bez heparīna (piemēram, danaparoīda nātrija sāli vai lepirudīnu).

Trombocītu skaita uzraudzība

Pacientiem, kuriem trombocītu skaits ir mazāks par 80 G/l, ārstēšanu ar antikoagulantiem var apsvērt tikai individuāli, un ir ieteicama rūpīga uzraudzība.

Antivielu mediētas HIT risks pastāv, arī lietojot LMWH. Ja rodas trombocitopēnija, tas parasti notiek laikā starp 5. un 21. dienu pēc enoksaparīna nātrija sāls terapijas uzsākšanas.

Lielāks HIT risks ir pacientiem pēc ķirurģiskām operācijām, galvenokārt pēc kardioķirurģiskām operācijām, un pacientiem, kuriem ir vēzis.

Tādēļ pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas sākšanas un pēc tam regulāri ārstēšanas laikā ieteicams noteikt trombocītu skaitu.

Ja ir klīniski simptomi, kas liecina par HIT (jebkāda jauna arteriālas un/vai venozas trombembolijas epizode, jebkāds sāpīgs ādas bojājums injekcijas vietā, jebkādas alerģiskas vai anafilaktoīdas reakcijas uz ārstēšanu), jānosaka trombocītu skaits. Pacientiem jābūt informētiem, ka var rasties šādi simptomi un ka tādā gadījumā viņiem jāinformē primārās aprūpes ārstu.

Praksē, ja novēro un apstiprina nozīmīgu trombocītu skaita samazināšanos (par 30 līdz 50% no sākotnējās vērtības), enoksaparīna nātrija sāls lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jāsāk lietot cita antikoagulanta terapija, kas nav heparīns.

Asiņošana

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, iespējama asiņošana jebkurā vietā. Ja rodas asiņošana, jānosaka asiņošanas vieta un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Enoksaparīna nātrija sāls, tāpat kā jebkura cita antikoagulanta terapija, piesardzīgi jālieto, ja ir palielināta asiņošanas iespējamība, piemēram, šādos gadījumos:

- hemostāzes traucējumi;
- peptiska čūla anamnēzē;
- nesen pārciests išēmisks insults;
- smaga arteriālā hipertensija;
- nesen pārciesta diabētiskā retinopātija;
- neiroloģiska vai oftalmoloģiska operācija;
- lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laboratoriskās analīzes

Lietojo devas, kas paredzētas venozas trombembolijas profilaksei, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē asiņošanas laiku un vispārējos asinsreces testus, kā arī trombocītu agregāciju vai fibrinogēna saistīšanos pie trombocītiem.

Lietojo lielākas devas, var palielināties aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTL) un aktivētais recēšanas laiks (ARL). aPTL un ARL palielināšanās lineāri nekorelē ar pieaugošo enoksaparīna nātrija sāls antitrombotisko aktivitāti, tāpēc tie nav piemēroti un droši raksturlielumi enoksaparīna nātrija sāls aktivitātes kontrolei.

Spinālā/epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija

24 stundu laikā pēc terapeitisku enoksaparīna nātrija sāls devu lietošanas nedrīkst veikt spinālo/epidurālo anestēziju vai lumbālo punkciju (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Ziņots par neiraksiālas hematomas gadījumiem, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar spinālo/epidurālo anestēziju vai spinālas punkcijas procedūrām, kā rezultātā tiek panākta ilgstoša vai paliekoša paralīze. Lietojot enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā vai mazākā devā, šie notikumi ir reti. Lielāks šādu notikumu risks ir tad, ja pēcoperācijas periodā izmanto epidurālus ilgkatetrus, vienlaicīgi lieto vēl citas zāles, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), ja veic traumatisku vai atkārtotu epidurālu vai spinālu punkciju vai pacientiem, kuriem anamnēzē ir mugurkaula ķirurģiskā operācija vai mugurkaula deformācija.

Lai mazinātu iespējamo asiņošanas risku, kas rodas, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar epidurālo vai spinālo anestēziju/analģēziju, jāņem vērā enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskās īpašības (skatīt 5.2. apakšpunktu). Epidurālā katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālo punkciju vislabāk veikt tad, kad enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta efekts ir zems, tomēr precīzs laiks, kādā katram pacientam tiek sasniegts pietiekams zems antikoagulanta efekts, nav zināms. Uz pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir no 15 līdz 30 ml minūtē, attiecināmi papildu apsvērumi, jo viņiem enoksaparīna nātrija sāls no organisma izvadās lēnāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja ārsts izlemj lietot antikoagulantu epidurālās vai spinālās anestēzijas/analģēzijas vai lumbālās punkcijas laikā, nepieciešama bieža uzraudzība, lai konstatētu jebkādas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomus, piemēram, sāpes muguras viduslīnijā, jušanas un kustību traucējumus (apakšējo ekstremitāšu nejutīgums vai vājums), zarnu un/vai urīnpūšļa disfunkcija. Pacienti jābrīdina, ka nekavējoties jāziņo par jebkuru no iepriekš minētajām pazīmēm vai simptomiem. Ja ir aizdomas par spinālas hematomas pazīmēm vai simptomiem, jāsāk neatliekama diagnostika un ārstēšana, tai skaitā jāapsver muguras smadzeņu dekompresija, lai gan šāda ārstēšana var nenovērst vai nekoriģēt neiroloģiskas sekas.

Ādas nekroze/ādas asinsvadu iekaisums

Saistībā ar LMWH lietošanu ir ziņots par ādas nekrozi un ādas asinsvadu iekaisumu, un tādā gadījumā šo zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Perkutānas koronārās revaskularizācijas procedūras

Lai mazinātu asiņošanas risku pēc manipulācijām ar asinsvadiem nestabilas stenokardijas, NSTEMI un akūta STEMI ārstēšanas laikā, precīzi jāievēro ieteiktie intervāli starp enoksaparīna nātrija sāls injicētajām devām. Pēc PCI ir svarīgi panākt hemostāzi punkcijas vietā. Ja izmanto noslēgšanas ierīci, slūžu var izņemt nekavējoties. Ja izmanto manuālu kompresijas metodi, slūžu var izņemt 6 stundas pēc pēdējās i.v. vai s.c. enoksaparīna nātrija sāls injekcijas. Ja ārstēšana ar enoksaparīna nātrija sāli jāturpina, nākamā plānotā deva jāievada ne agrāk kā 6 līdz 8 stundas pēc slūžas izņemšanas. Jāvēro, vai procedūras vietā nav asiņošanas vai hematomas veidošanās pazīmju.

Akūts infekciozs endokardīts

Cerebrālas asiņošanas riska dēļ heparīnu parasti neiesaka lietot pacientiem ar akūtu infekciozu endokardītu. Ja tā lietošana uzskatāma par absolūti nepieciešamu, lēmums jāpieņem tikai pēc rūpīgas individuālas ieguvuma un riska izvērtēšanas.

Mehāniskas sirds vārstuļu protēzes

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Ziņots par atsevišķiem sirds vārstuļu protēžu trombozes gadījumiem pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Šo gadījumu izvērtēšanu ierobežo jaucējfaktori, tai skaitā blakusslimības, un nepietiekami klīniskie dati. Dažos no šiem gadījumiem tromboze radās grūtniecēm, un tā bija par iemeslu mātes un augļa nāvei.

Grūtnieces ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana trombu veidošanās profilaksei grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Klīniskajā pētījumā grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā) trombembolijas riska mazināšanai, 2 no 8 sievietēm izveidojās trombi, kas izraisīja vārstuļa blokādi un mātes un augļa nāvi. Ir saņemti atsevišķi pēcreģistrācijas ziņojumi par vārstuļu trombozi grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuras lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Grūtniecēm ar

mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm var būt lielāks trombembolijas risks.

Gados vecāki cilvēki

Lietojot profilaktisku devu, gados vecākiem cilvēkiem nav novērota palielināta nosliece uz asiņošanu. Lietojot terapeitiskas devas, gados vecākiem pacientiem (īpaši pacientiem no astoņdesmit gadu vecuma) var būt palielināts asiņošanas komplikāciju risks. Pacientiem pēc 75 gadu vecuma, kuriem ārstē STEMI, ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība, un var apsvērt devas samazināšanu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem palielinās enoksaparīna nātrija sāls ietekme, kas palielina asiņošanas risku. Šiem pacientiem ieteicams veikt rūpīgu klīnisku uzraudzību, un var apsvērt bioloģisku uzraudzību, veicot anti-Xa aktivitātes mērījumu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15-30 ml/min) ieteicama terapeitiskās un profilaktiskās devas pielāgošana, jo ir būtiski palielināta enoksaparīna nātrija sāls ietekme (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ieteikumu par devas pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min) nav.

Aknu darbības traucējumi

Palielinātas asiņošanas iespējamības dēļ enoksaparīna nātrija sāls piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi. Devas pielāgošana, pamatojoties uz anti-Xa līmeņa uzraudzību, pacientiem ar aknu cirozi nav uzticama un netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Neliela ķermeņa masa

Sievietēm ar nelielu ķermeņa masu (<45 kg) un vīriešiem ar nelielu ķermeņa masu (<57 kg), lietojot profilaktisku devu (nekorģējot atbilstoši ķermeņa masai), novērota enoksaparīna nātrija sāls ietekmes pastiprināšanās, kas var radīt palielinātu asiņošanas risku. Tāpēc šādiem pacientiem ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aptaukošanos

Pacientiem ar aptaukošanos ir lielāks trombembolijas risks. Profilaktisku devu drošums un efektivitāte pacientiem ar aptaukošanos (KMI >30 kg/m²) nav pilnībā noteikta, un nav vienprātības par devu pielāgošanu. Rūpīgi jāvēro, vai šādiem pacientiem nerodas trombembolijas pazīmes un simptomi.

Hiperkaliēmija

Heparīni var nomākt aldosterona sekrēciju virsnierēs, izraisot hiperkaliēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem ar cukura diabētu, hronisku nieru mazspēju vai esošu metabolisku acidozi, kā arī pacientiem, kuri lieto zāles, par kurām zināms, ka tās palielina kālija daudzumu organismā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Regulāri jānosaka kālija koncentrācija plazmā, it īpaši riska grupas pacientiem.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze

Par akūtu ģeneralizētu ekzantematozu pustulozi (AGEP) saistībā ar enoksaparīna lietošanu ir ziņots biežumā “nav zināmi”. Zāļu parakstīšanas brīdī pacientiem jāizstāsta par tās pazīmēm un simptomiem un jālūdz rūpīgi novērot ādas reakcijas. Ja parādās pazīmes un simptomi, kuri liecina par šādu reakciju, nekavējoties jāpārtrauc enoksaparīna lietošana un jāapsver alternatīva ārstēšanas metode (pēc vajadzības).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama:

Zāles, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas ir ieteicams pārtraukt lietot dažus līdzekļus, kas ietekmē hemostāzi, ja vien tie nav absolūti indicēti. Ja kombinācija ir indicēta, enoksaparīna nātrija sāls jālieto, nepieciešamības gadījumā nodrošinot rūpīgu klīnisko un laboratorisko uzraudzību. Tādas zāles ir, piemēram:

- sistēmiski salicilāti, acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās un NPL, tai skaitā ketorolaks;
- citi trombolītiskie līdzekļi (piemēram, alteplāze, reteplāze, streptokināze, tenekteplāze, urokināze) un antikoagulantī (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība:

Šādas zāles vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli var lietot, ievērojot piesardzību:

- *Citas hemostāzi ietekmējošas zāles, piemēram:*
 - trombocītu agregācijas inhibitori, arī acetilsalicilskābe antiagreganta devā (kardioprotekcijai), klopidoģrels, tiklopidīns un glikoproteīna IIb/IIIa antagonisti, kas indicēti akūta koronārā sindroma ārstēšanai, – asiņošanas riska dēļ;
 - dekstrāns 40;
 - sistēmiskie glikokortikosteroīdi.
- *Zāles, kuras paaugstina kālija līmeni*

Zāles, kas paaugstina kālija līmeni serumā, drīkst lietot vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli, ja vien tiek nodrošināta rūpīga klīniskā un laboratoriskā uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Cilvēkiem nav pierādīts, ka enoksaparīns šķērsotu placentāro barjeru otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā. Informācija par pirmo trimestri nav pieejama. Pētījumos ar dzīvniekiem fetotoksicitātes vai teratogenitātes pazīmes nav konstatētas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka placentu enoksaparīns šķērso minimāli.

Enoksaparīna nātrija sāli grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja ārsts to uzskata par viennozīmīgi nepieciešamu.

Rūpīgi jāvēro, vai grūtniecēm, kuras lieto enoksaparīna nātrija sāli, nerodas asiņošana vai pārmērīga antikoagulācija, un viņas jābrīdina par asiņošanas risku. Kopumā dati liecina, ka nav pierādīts palielināts asiņošanas, trombocitopēnijas vai osteoporozes risks, salīdzinot ar sievietēm, kuras nav grūtnieces, izņemot risku grūtniecēm ar sirds vārstuļu protēzēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja ir plānota epidurālā anestēzija, pirms tās ieteicams atteikties no ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nemainīts enoksaparīns cilvēkam izdalās krūts pienā. Žurkām laktācijas periodā enoksaparīns vai tā metabolīti pienā nonāk ļoti nelielā daudzumā.

Enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās pēc perorālas lietošanas ir maz ticama. Inhixa var lietot laktācijas periodā.

Fertilitāte

Klīnisku datu par enoksaparīna nātrija sāls ietekmi uz fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta nekāda ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enoksaparīna nātrija sāls neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Enoksaparīna nātrija sāls vērtēts vairāk kā 15 000 pacientu, kuri lietojuši enoksaparīna nātrija sāli klīniskajos pētījumos. Tie ietvēra 1776 DzVT profilakses gadījumus pēc oetopēdiskas vai vēdera dobuma operācijas pacientiem ar trombembolisku komplikāciju risku, 1169 DzVT profilakses gadījumus pacientiem ar akūtu slimību un smagiem kustību ierobežojumiem, 559 dziļo vēnu trombozes ārstēšanas gadījumus ar PE vai bez tās, 1578 nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanas gadījumus un 10 176 akūta STEMI ārstēšanas gadījumus.

Enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma šajos klīniskajos pētījumos bija atkarīga no indikācijām. Enoksaparīna nātrija sāls deva DzVT profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas vai akūti slimiem pacientiem ar ierobežotu kustību spēju bija 4000 SV (40 mg) s.c. vienreiz dienā. Ārstējot DzVT ar PE vai bez tās, enoksaparīna nātrija sāls deva pacientiem, kuriem to lietoja, bija vai nu 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām vai 150 SV/kg (1,5 mg/kg) s.c. deva vienreiz dienā. Klīniskajos pētījumos par nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanu deva bija 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, bet klīniskajā pētījumā par akūta STEMI ārstēšanu enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma bija 3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcija, pēc tam lietojot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām.

Klīniskajos pētījumos biežākās ziņotās blakusparādības bija asiņošana, trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4. apakšpunktu un sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts").

Enoksaparīna drošuma profils ilgstošai DzVT un PE ārstēšanai pacientiem ar aktīvu vēzi ir līdzīgs enoksaparīna drošuma profilam DzVT un PE ārstēšanai.

Ārstējot ar enoksaparīnu, ir saņemti ziņojumi par akūtu ģeneralizētu ekzantematozu pustulozi (AGEP) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Citas klīniskajos pētījumos novērotās un pēcreģistrācijas periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības (ar * apzīmētas pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības).

Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\leq 1/10$), bieži ($\leq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\leq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\leq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

- Bieži: asiņošana, hemorāģiska anēmija*, trombocitopēnija, trombocitoze
- Reti: eozinofilija*
- Reti: imūnalerģiskas trombocitopēnijas ar trombozi gadījumi; dažos no tiem kā trombozes komplikācija bija orgānu infarkts vai locekļu išēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Imūnās sistēmas traucējumi

- Bieži: alerģiska reakcija
- Reti: anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, tai skaitā šoks*

Nervu sistēmas traucējumi

- Bieži: galvassāpes*

Asinsvadu sistēmas traucējumi

- Reti: spināla hematoma* (vai neiraksiāla hematoma). Šo reakciju rezultātā radušies dažādas pakāpes neiroloģiski bojājumi, tai skaitā ilgstoša vai paliekoša paralīze (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

- Ļoti bieži: paaugstināts aknu enzīmu līmenis (galvenokārt transamināzes, kuru koncentrācija > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu)
- Retāk: hepatocelulārs aknu bojājums*
- Reti: holestātisks aknu bojājums*

Ādas un zemādas audu bojājumi

- Bieži: nātrene, nieze, eritēma
- Retāk: bullozs dermatīts
- Reti: alopecija*
- Reti: ādas vaskulīts*, ādas nekroze,* kas parasti rodas injekcijas vietā (pirms šiem notikumiem parasti bijusi purpura vai eritematozi, sāpīgi ādas bojājumi ar infiltrāciju). Mezgliņi injekcijas vietā* (iekaisuma mezgliņi, kas nebija cistiski enoksaparīna ieslēgumi). Tie izzūd pēc dažām dienām, un tiem nevajadzētu būt par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai.
- Nav zināmi: akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze (AGEP).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

- Reti: osteoporoze* pēc ilgstošas terapijas (kuras ilgums pārsniedz 3 mēnešus)

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

- Bieži: hematoma injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, cita reakcija injekcijas vietā (piemēram, tūska, asiņošana, paaugstināta jutība, iekaisums, sacietējums, sāpes vai reakcija)
- Retāk: lokāls kairinājums; ādas nekroze injekcijas vietā

Izmeklējumi

- Reti: hiperkaliēmija (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošana

Tā ietvēra apjomīgu asiņošanu, kas kopumā novērota 4,2% pacientu (ķirurģiskie pacienti). Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls iznākums. Ķirurģiskajiem pacientiem asiņošanas komplikācijas uzskatīja par būtiskām: (1) ja asiņošana izraisījusi būtisku klīnisku notikumu; (2) ja tā saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos par ≤ 2 g/dl vai 2 vai vairāk asins preparātu vienību pārlicšanu. Retroperitoneāla un intrakraniāla asiņošana vienmēr tika uzskatīta par būtisku.

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, asiņošana var rasties šādu saistīto riska faktoru klātbūtnē: organiski bojājumi, kas var asiņot, invazīvas procedūras vai vienlaicīga hemostāzi ietekmējošu zāļu lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<i>Ļoti bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Reti:</i> Retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a	<i>Ļoti bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Retāk:</i> Intrakraniālā asiņošana, retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži^b:</i> Asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Reti:</i> Retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Retāk:</i> Intrakraniālā asiņošana, retroperitoneāla asiņošana

^a: piemēram, hematoma, ekhimoze, izņemot ekhimozi injekcijas vietā, brūces hematoma, hematūrija, asiņošana no deguna un gastrointestināla asiņošana.

^b: biežums, pamatojoties uz retrospektīvu reģistra pētījumu, kurā piedalījās 3526 pacientus (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4 apakšpunktu – trombocītu skaita kontrole)

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<i>Ļoti bieži:</i> Trombocitopenija ^β <i>Bieži:</i> Trombocitopēnija	<i>Retāk:</i> Trombocitopēnija	<i>Ļoti bieži:</i> Trombocitopenija ^β <i>Bieži:</i> Trombocitopēnija	<i>Nav zināmi:</i> Trombocitopēnija	<i>Retāk:</i> Trombocitopēnija	<i>Bieži:</i> Trombocitoze ^β Trombocitopēnija <i>Ļoti reti:</i> Imūnālerģiska trombocitopēnija

^β: Trombocītu koncentrācijas palielināšanās >400 g/l.

Pediatriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte bērniem nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamajām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Enoksaparīna nātrija sāls nejauša pārdozēšana pēc i.v., ekstrakorporālas vai s.c. ievadīšanas var izraisīt hemorāģiskas komplikācijas. Pēc perorālu, pat lielu, devu lietošanas enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās ir maz iespējama.

Ārstēšana

Antikoagulanta ietekmi lielā mērā var neitralizēt, lēni i.v. injicējot protamīnu. Protamīna deva ir atkarīga no injicētās enoksaparīna nātrija sāls devas; 1 mg protamīna neitralizē 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta ietekmi, ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts iepriekšējo 8 stundu laikā. Ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts vairāk nekā 8 stundas pirms protamīna lietošanas vai ja noteikts, ka nepieciešama otra protamīna deva, var ievadīt 0,5 mg protamīna infūziju uz 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls. Ja pēc enoksaparīna nātrija sāls injicēšanas pagājušas vairāk kā 12 stundas, protamīna ievadīšana var nebūt nepieciešama. Tomēr, pat lietojot lielas protamīna devas, enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitāte nekad netiek neitralizēta pilnībā (maksimāli aptuveni 60% apmērā) (skatīt protamīna sāļu parakstīšanas informāciju).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, heparīna grupa. ATĶ kods: B01A B05

Inhixa ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamiskā iedarbība

Enoksaparīns ir LMWH, kura vidējā molmasa ir aptuveni 4500 daltonu, pie kādas standarta heparīna antitrombotiskā un antikoagulanta aktivitāte ir disociējusi. Aktīvā viela ir nātrija sāls.

In vitro attīrītā sistēmā enoksaparīna nātrija sāļi ir augsta anti-Xa aktivitāte (aptuveni 100 SV/mg) un zema anti-IIa vai antitrombīna aktivitāte (aptuveni 28 SV/mg), ar attiecību 3.6. Cilvēka organismā šo antikoagulanta aktivitāti mediē anti-trombīns III (ATIII), rezultātā radot anti-trombotisku aktivitāti.

Bez enoksaparīna anti-Xa/IIa aktivitātes tā papildu antitrombotiskās un pretiekaisuma īpašības ir konstatētas veseliem cilvēkiem un pacientiem, kā arī preklīniskajos modeļos.

Tās ietver no ATIII atkarīgu citu asinsreces faktoru, piemēram, VIIa faktora, inhibīciju, endogēnā audu faktora ceļa inhibitora (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI) atbrīvošanās indukciju, kā arī samazinātu fon Vilebranda faktora (*von Willebrand factor*, vWF) atbrīvošanos no asinsvadu endotēlija asinsritē. Zināms, ka šie faktori veicina enoksaparīna nātrija sāls vispārējo antitrombotisko darbību.

Lietojot profilaktiski, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē aPTL. Lietojot terapeitiski, aPTL maksimālās aktivitātes laikā var būt 1,5-2,2 reizes ilgāks salīdzinājumā ar kontroles laiku.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ar ķirurģisku operāciju saistītas venozas trombembolijas profilakse

Paildzināta VTE profilakse pēc ortopēdiskas operācijas

Dubultmaskētā pētījumā par paildzinātu profilaksi pacientiem, kuriem veic gūžas protezēšanas operāciju, 179 pacienti pacienti bez venozas trombembolijas, kuri hospitalizācijas laikā sākotnēji saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) s.c., tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=90) vienreiz dienā s.c., vai placebo (n=89). DzVT sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā; netika saņemti ziņojumi par PE. Būtiska asiņošana neradās.

Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c.	Placebo vienreiz dienā s.c. n (%)
--	--	--

	n (%)	
Visi paildzinātajā profilaksē ārstētie pacienti	90 (100)	89 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits	6 (6,6)	18 (20,2)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimāla DzVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,008		
[#] p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,537		

Otrajā dubultmaskētajā pētījumā 262 pacienti bez venozas trombembolijas, kuriem veica gūžas protezēšanas operāciju un kuri hospitalizācijas laikā sākotnēji saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) s.c., tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=131) vienreiz dienā s.c., vai placebo (n=131). Līdzīgi kā pirmajā pētījumā, VTE sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā, vērtējot gan kopējo VTE gadījumu skaitu (21 enoksaparīna nātrija sāls grupā [16%] un 45 placebo grupā [34,4%]; p=0,001), gan proksimālas DzVT gadījumu skaitu (8 enoksaparīna nātrija sāls grupā [6,1%] un 28 placebo grupā [21,4%]; p<0,001). Starp enoksaparīna nātrija sāls un placebo grupu nekonstatēja būtiskas asiņošanas biežuma atšķirības.

Paildzināta VTE profilakse pēc onkoloģiskas ķirurģiskas operācijas

Dubultmaskētā daudzcentru pētījumā salīdzināja profilakses ar enoksaparīna nātrija sāli četrus nedēļus un vienas nedēļas shēmu, vērtējot drošumu un efektivitāti 332 pacientiem, kam veica plānveida operāciju saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī. Pacienti 6 līdz 10 dienu garumā katru dienu saņēma enoksaparīna nātrija sāli (4000 SV (40 mg) s.c.), un pēc tam pēc nejaušības principa tika sadalīti grupās, lai vēl 21 dienas garumā saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli, vai placebo. 25. un 31. dienā vai agrāk, ja radās venozas trombembolijas simptomi, veica abpusēju venogrāfiju. Pacientus novēroja trīs mēnešus. Profilakse ar enoksaparīna nātrija sāli četrus nedēļus garumā pēc ķirurģiskas operācijas saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī būtiski samazināja venogrāfiski pierādītas trombozes sastopamību salīdzinājumā ar profilaksi, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienas nedēļas garumā. Venozas trombembolijas biežums dubultmaskētā perioda beigās bija 12,0 % (n=20) placebo grupā un 4,8% (n=8) enoksaparīna nātrija sāls grupā; p=0,02. Tāda atšķirība bija saglabājusies arī pēc trim mēnešiem [13,8% salīdzinājumā ar 5,5% (n=23 salīdzinājumā ar 9), p=0,01]. Dubultmaskētajā vai novērošanas posmā nebija atšķirību asiņošanas vai citu komplikāciju biežuma ziņā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību, kas varētu ierobežot kustību spēju

Dubultmaskētā, daudzcentru, paralēlu grupu pētījumā enoksaparīna nātrija sāli 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. salīdzināja ar placebo DzVT profilaksē terapeitiskiem pacientiem ar būtiski ierobežotu kustību spēju akūtas slimības laikā (ko definēja kā <10 metrus lielu nostaigāto attālumu ≥3 dienu laikā). Šajā pētījumā piedalījās pacienti ar sirds mazspēju (III vai IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas); akūtu respiratoru mazspēju vai komplikētu hronisku respiratoru nepietiekamību, un akūtu infekciju vai akūtu reimatismu; ja šie traucējumi bija saistīti ar vismaz vienu VTE riska faktoru (vecums ≤75 gadi, vēzis, iepriekš bijusi VTE, aptaukošanās, varikozas vēnas, hormonālā terapija vai hroniska sirds vai respiratora mazspēja). Pavisam pētījumā tika iesaistīti 1102 pacienti, un 1073 pacienti saņēma šīs zāles. Ārstēšana turpinājās 6 līdz 14 dienas (ilguma mediāna 7 dienas). Lietots devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c., enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja VTE sastopamību salīdzinājumā ar placebo. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) vienreiz dienā s.c.	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c.	Placebo n (%)
--	--	--	--------------------------

	n (%)	n (%)	
Visi akūtas slimības laikā zāles saņēmušie terapeitiskie pacienti	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimāla DzVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venoza trombembolija, kas ietvēra DzVT, PE un nāvi, par kuras cēloni uzskatīja trombemboliju			
* p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,0002			

Aptuveni 3 mēnešus pēc iesaistīšanas pētījumā VTE sastopamība enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) terapijas grupā bija saglabājusies būtiski mazāka nekā placebo grupā. Kopējais un būtiskas asiņošanas biežums placebo grupā bija attiecīgi 8,6% un 1,1%, enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) grupā — 11,7% un 0,3%, bet enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) grupā — 12,6% un 1,7%.

DzVT ar vai bez PE ārstēšana

Daudzcentru, paralēlo grupu pētījumā 900 pacienti ar akūtu DzVT apakšējās ekstremitātēs un ar PE vai bez tās tika randomizēti, lai stacionāra apstākļos saņemtu vai nu (i) enoksaparīna nātrija sāli 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā s.c., vai (ii) enoksaparīna nātrija sāli 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām s.c., vai (iii) heparīna i.v. *bolus* injekciju (5000 SV), pēc tam lietojot nepārtrauktu infūziju (ko ievadīja, lai panāktu aPTL no 55 līdz 85 sekundēm). Pavisam pētījumā tika randomizēti 900 pacienti, un visi pacienti saņēma šīs zāles. Visi pacienti saņēma arī varfarīna nātrija sāli (deva koriģēta atbilstoši protrombīna laikam, lai panāktu INR vērtību no 2,0 līdz 3,0); to sāka lietot 72 stundu laikā pēc tam, kad tika sāktas enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapija, un to turpināja lietot 90 dienu garumā. Enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapiju lietoja vismaz 5 dienas vai līdz brīdim, kad tika sasniegta varfarīna nātrija sāls INR mērķa vērtība. Abas enoksaparīna nātrija sāls shēmas bija ekvivalentas standarta heparīna terapijai, mazinot venozas trombembolijas (DzVT un/vai PE) recidīva risku. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā s.c. n (%)	Heparīna i.v. terapija, kas bija koriģēta atbilstoši aPTL n (%)
Visi zāles saņēmušie pacienti ar DzVT un PE vai bez tās	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Tikai DzVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimāla DzVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venoza trombembolija (DzVT un/vai PE)			
*95% ticamības intervāls, vērtējot kopējā VTE gadījumu skaita atšķirības starp ārstēšanas grupām, bija šāds:			

- enoksaparīna nātrija sāls vienreiz dienā salīdzinājumā ar heparīnu (no -3,0 līdz 3,5);
- enoksaparīna nātrija sāls ik pēc 12 stundām salīdzinājumā ar heparīnu (no -4,2 līdz 1,7).

Būtiskas asiņošanas biežums enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā grupā bija 1,7%, enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1,0 mg/kg) divreiz dienā grupā — 1,3%, bet heparīna grupā — 2,1%.

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstoša ārstēšana un recidīvu profilakse pacientiem ar aktīvu vēzi

Klīniskajos pētījumos ar ierobežotu pacientu skaitu recidivējošas venozās trombembolijas (VTE) biežuma rādītāji pacientiem, kuri tika ārstēti ar enoksaparīnu vienu vai divas reizes dienā 3 līdz 6 mēnešus, un pacientiem, kuri saņēma varfarīnu, ir salīdzināmi.

Efektivitāte reālās dzīves apstākļos tika novērtēta 4451 pacienta grupā ar simptomātisku VTE un aktīvu vēzi no daudznacionālā VTE un citu trombotisku stāvokļu pacientu reģistra RIETE. 3526 pacienti saņēma subkutāni enoksaparīnu līdz 6 mēnešiem, bet 925 pacienti saņēma subkutāni tinzaparīnu vai dalteparīnu. No 3526 pacientiem, kuri tika ārstēti ar enoksaparīnu, 891 pacients saņēma 1,5 mg/kg vienu reizi dienā kā sākotnējo terapiju, ārstēšanu turpinot 6 mēnešus (tikai vienu reizi dienā), 1854 pacienti saņēma sākotnēji 1,0 mg/kg divas reizes dienā, ārstēšanu turpinot 6 mēnešus, (tikai divas reizes dienā), un 687 pacienti kā sākotnējo terapiju saņēma 1,0 mg/kg divas reizes dienā, kam sekoja turpmāka ārstēšana 6 mēnešus ar 1,5 mg/kg vienu reizi dienā (divas reizes dienā - vienu reizi dienā). Vidējais ārstēšanas ilgums un mediāna līdz ārstēšanās shēmas maiņai bija attiecīgi 17 dienas un 8 dienas. Starp abām grupām nebija būtisku atšķirību attiecībā uz VTE recidīvu biežumu (skatīt tabulu), pie kam enoksaparīns atbilst iepriekš noteiktajam efektivitātes kritērijam 1,5 (HR koriģēts ar attiecīgiem kovariātiem 0,817, 95% TI: 0,499-1,336). Starp abām grupām nebija statistiski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz lielas asiņošanas (letālas vai bez letāla iznākuma) un nāves (jebkādu iemeslu dēļ) relatīvo risku (skatīt tabulu).

Tabula. Efektivitātes un drošuma rezultāti RIETECAT pētījumā

Rezultāts	Enoksaparīns n=3526	Cits LMWH n=925	Pielāgotas bīstamības koeficienti – enoksaparīns/cits LMWH [95% ticamības intervāls]
VTE recidīvs	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Liela asiņošana	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Neliela asiņošana	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Letālie gadījumi	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Tālāk ir sniegts pārskats par pacientu, kuri ir pabeiguši 6 mēnešu ārstēšanās kursu, rezultātiem katrā ārstēšanas shēmā, kas izmantota RIETECAT pētījumā:

Tabula. 6 mēnešu rezultāti pacientiem, kuri pabeidza 6 mēnešu ārstēšanās kursu dažādās shēmās

Rezultāts N (%) (95% TI)	Enoksap arīns visās shēmās	Enoksaparīns visās shēmās					ES atļauti LMWH
		Enoksap arīns 1x dienā	Enoksap arīns 2x dienā	Enoksap arīns 2x- 1x dienā	Enoksap arīns 1x- 2x dienā	Enoksap arīns Vairāk nekā viena maiņa	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE	70	33	22	10	1	4	23

recidīvs	(4.9%) (3.8%-6.0%)	(7.4%) (5.0%-9.9%)	(4.2%) (2.5%-5.9%)	(2.5%) (0.9%-4.0%)	(7.1%) (0%-22.6%)	(10.3%) (0.3%-20.2%)	(5.4%) (3.2%-7.5%)
Liela asiņošana (letāla un bez letāla iznākuma)	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%)
Neliela asiņošana ar klīnisku nozīmi	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%)
Nāve jebkādu iemeslu dēļ	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%)
Letāla PE vai ar asiņošanu saistīta nāve	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 dati ar 95% TI							

Nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 3171 pacients, kas bija iesaistīts pētījumā nestabilas stenokardijas vai miokarda infarkta bez Q zoba akūtajā fāzē, tika randomizēti, lai kopā ar acetilsalicilskābi (no 100 līdz 325 mg dienā) saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli devā 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, vai nefrakcionētu heparīnu i.v. ik pēc 12 stundām, pielāgojot terapiju atkarībā no aPTL. Pacientiem vajadzēja būt ārstētiem slimnīcā vismaz 2 un ne vairāk kā 8 dienas līdz klīniskā stāvokļa stabilizēšanai, revaskularizācijas procedūrām vai izrakstīšanai no slimnīcas. Pacienti bija jānovēro līdz 30 dienu garumā. Salīdzinot ar heparīnu, enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja kombinēto stenokardijas, miokarda infarkta un nāves sastopamību: 14. dienā tas bija samazinājies no 19,8 līdz 16,6% (relatīvā riska samazinājums par 16,2%). Šāds kombinētās sastopamības samazinājums bija saglabājies arī pēc 30 dienām (no 23,3 līdz 19,8%; relatīvā riska samazinājums par 15%). Nebija būtisku atšķirību, vērtējot būtisku asiņošanu, lai gan asiņošana s.c. injekcijas vietā bija biežāka.

Akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 20 479 pacienti ar STEMI, kas bija piemēroti fibrinolītiskās terapijas saņemšanai, tika randomizēti, lai saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli vienā 3000 SV (30 mg) i.v. bolus injekcijā apvienojumā ar 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. devu, pēc tam ik pēc 12 stundām ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. injekcijas veidā, vai i.v. nefrakcionētu heparīnu, kas pielāgots aPTL, 48 stundu garumā. Visi pacienti vismaz 30 dienu garumā tika ārstēti arī ar acetilsalicilskābi. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem no 75 gadu vecuma enoksaparīna nātrija sāls dozēšanas stratēģija tika pielāgota. Enoksaparīna nātrija sāls s.c. injekcijas veica līdz pacienta izrakstīšanai no slimnīcas vai maksimāli astoņu dienu garumā (kas ir agrāk).

4716 pacientiem veica perkutānu koronāro intervenci ar antitrombotisku terapiju, lietojot maskētas pētāmās zāles. Tāpēc enoksaparīna nātrija sāls grupas pacientiem PCI veica, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (nemainot zāles) un izmantojot iepriekšējos pētījumos aprobēto shēmu, tas ir, nelietojot papildu devas, ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi mazāk nekā 8 stundas pirms balona piepūšanas, vai i.v. bolus injekcijas veidā ievadot 30 SV/kg (0,3 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls, ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Enoksaparīna nātrija sāls, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, būtiski samazināja primārā mērķa kritērija, kas bija kombinēts un ietvēra nāvi jebkāda cēloņa dēļ vai atkārtotu miokarda infarktu pirmo 30 dienu laikā pēc randomizācijas, sastopamību [9,9 procenti enoksaparīna nātrija sāls grupā un 12,0 procenti nefrakcionētā heparīna grupā]; relatīvā riska samazinājums bija 17 procenti ($p<0,001$).

Ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli priekšrocības, par ko liecina vairāki efektivitātes raksturlielumi, parādījās pēc 48 stundām, kad bija vērojama atkārtota miokarda infarkta relatīvā riska samazināšanās par 35%, salīdzinot ar nefrakcionētā heparīna terapiju ($p<0,001$).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primāro mērķa kritēriju bija nemainīga visās nozīmīgākajās apakšgrupās, arī dalot pacientus pēc vecuma, dzimuma, infarkta lokalizācijas, diabēta anamnēzē, iepriekš bijuša miokarda infarkta, lietotā fibrinolītiskā līdzekļa veida un laika līdz ārstēšanai ar pētāmajām zālēm.

Ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, bija būtiska terapeitiska priekšrocība pacientiem, kuriem 30 dienu laikā pēc randomizācijas veica perkutānu koronāro intervenci (relatīvā riska samazinājums par 23 procentiem), vai pacientiem, kuri saņēma terapeitisku ārstēšanu (relatīvā riska samazinājums par 15 procentiem, attiecībā uz mijiedarbību $p=0,27$).

30 dienu saliktais mērķa kritērijs, kas ietvēra nāvi, atkārtotu miokarda infarktu vai intrakraniālu asiņošanu (tīrā klīniskā ieguvuma raksturlielums) enoksaparīna nātrija sāls grupā radās būtiski retāk (10,1%; $p<0,0001$) nekā heparīna grupā (12,2%), kas atbilst relatīvā riska samazinājumam par 17% par labu ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli.

Būtiskas asiņošanas sastopamība pēc 30 dienām enoksaparīna nātrija sāls grupā bija būtiski lielāka (2,1%; $p<0,0001$) nekā heparīna grupā (1,4%). Enoksaparīna nātrija sāls grupā bija lielāka gastrointestinālas asiņošanas sastopamība (0,5%) nekā heparīna grupā (0,1%), bet intrakraniālas asiņošanas sastopamība abās grupās bija līdzīga (0,8% enoksaparīna nātrija sāls grupā un 0,7% heparīna grupā).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primārajiem vērtētajiem raksturlielumiem, kas tika novērota pirmo 30 dienu laikā, saglabājās 12 mēnešus ilgā novērošanas periodā.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz literatūras datiem, enoksaparīna nātrija sāls lietošana 4000 SV (40 mg) devā pacientiem ar cirozi (B-C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir droša un efektīvi novērš portālo vēnu trombozi. Jāņem vērā, ka literatūras pētījumiem var būt ierobežojumi. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, jo šiem pacientiem ir palielināta asiņošanas iespējamība (skatīt 4.4. apakšpunktu), un oficiāli devas noteikšanas pētījumi pacientiem ar cirozi (A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav veikti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārējais raksturojums

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskie raksturlielumi pētīti galvenokārt attiecībā uz plazmas anti-Xa aktivitātes laiku un arī attiecībā uz anti-IIa aktivitāti, lietojot ieteikto devu, pēc vienreizējas un atkārtotas s.c. ievadīšanas un pēc vienreizējas i.v. ievadīšanas. Kvantitatīvi anti-Xa un anti-IIa farmakokinētisko aktivitāti noteica, izmantojot validētas amidolītiskās metodes.

Uzsūkšanās

Enoksaparīna nātrija sāls absolūtā biopieejamība pēc s.c. injekcijas, ņemot vērā anti-Xa aktivitāti, ir tuvu 100%.

Var izmantot atšķirīgas devas un zāļu formas, kā arī dozēšanas shēmas.

Vidējā maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā vērojama 3 līdz 5 stundas pēc s.c. injekcijas un atbilst aptuveni 0,2, 0,4, 1,0 un 1,3 anti-Xa SV/ml pēc tam, kad vienreizējas s.c. injekcijas veidā ievadīta attiecīgi 2000 SV, 4000 SV, 100 SV/kg vai 150 SV/kg deva (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg vai 1,5 mg/kg).

3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcija, pēc kuras tūlīt sāka lietot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, izraisīja sākotnējo maksimālo anti-Xa aktivitātes līmeni 1,16 SV/ml ($n=16$) un vidējo iedarbību, kas atbilst 88% no iedarbības līdzsvara koncentrācijā. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā ārstēšanas dienā.

Pēc 4000 SV (40 mg) atkārtotas s.c. ievadīšanas vienreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) ievadīšanas veselīgiem brīvprātīgajiem vienreiz dienā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā dienā, un vidējā iedarbība ir par aptuveni 15% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas. Pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas s.c. ievadīšanas divreiz dienā līdzsvara fāze tiek sasniegta laikā no 3. līdz 4. dienai, un

vidējā iedarbība ir aptuveni par 65% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas lietošanas, bet vidējā maksimālā un zemākā anti-Xa aktivitāte ir attiecīgi aptuveni 1,2 un 0,52 SV/ml.

Injekcijas tilpums un devas koncentrācija 100-200 mg/ml robežās neietekmē farmakokinētiskos raksturlielumus veseliem brīvprātīgajiem.

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika ieteicamo devu diapazonā šķiet lineāra.

Mainība vienam pacientiem un starp pacientiem ir zema. Pēc atkārtotas s.c. ievadīšanas zāles neuzkrājas.

Anti-IIa aktivitāte plazmā pēc s.c. ievadīšanas ir aptuveni desmit reižu mazāka nekā anti-Xa aktivitāte. Vidējo maksimālo anti-IIa aktivitāti novēro aptuveni 3 - 4 stundas pēc s.c. injekcijas, un pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas divreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas vienreiz dienā tā ir attiecīgi 0,13 SV/ml un 0,19 SV/ml.

Izkliede

Enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitātes izklijes tilpums ir aptuveni 4,3 litri, un tas ir gandrīz tāds pats kā asiņu tilpums.

Biotransformācija

Enoksaparīna nātrija sāls galvenokārt metabolizējas aknās, desulfurējoties un/vai depolimerizējoties līdz savienojumiem ar mazāku molmasu un daudz mazāku bioloģisko aktivitāti.

Eliminācija

Enoksaparīna nātrija sāls irviela, kurai raksturīgs zems klīrenss: vidējais anti-Xa plazmas klīrenss pēc 6 stundas ilgas i.v. infūzijas, kurā ievadīta deva 150 SV/kg (1,5 mg/kg), ir 0,74 l/h.

Eliminācija notiek vienā fāzē, un eliminācijas pusperiods pēc vienas s.c. devas ir aptuveni 5 stundas, bet pēc atkārtotām s.c. devām tas ir aptuveni līdz 7 stundām.

Aktīvo fragmentu renālais klīrenss veido aptuveni 10% no ievadītās devas, bet kopējā aktīvo un neaktīvo fragmentu izvadīšana caur nierēm — 40% no devas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, enoksaparīna nātrija sāls kinētikas raksturlielumi gados vecākiem cilvēkiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem cilvēkiem neatšķiras, ja vien ir normāli nieru darbības rādītāji. Tomēr, tā kā ir zināms, ka līdz ar vecumu pavājinās nieru darbība, gados vecākiem pacientiem var būt samazināta enoksaparīna nātrija sāls eliminācija (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar progresējušu cirozi, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā, lielāks aknu darbības traucējumu smagums (vērtējot pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bija saistīts ar mazāku maksimālo anti-Xa aktivitāti. Šāds samazinājums galvenokārt bija saistīts ar samazinātu ATIII koncentrāciju, kas rodas sekundāri samazinātai ATIII sintēzei pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Līdzsvara koncentrācijā novērota lineāra sakarība starp anti-Xa plazmas klīrensu un kreatinīna klīrensu, kas liecina par samazinātu enoksaparīna nātrija sāls klīrensu pacientiem ar pavājinātu nieru darbību. Anti-Xa aktivitāte, par ko liecina zemlīknes laukums (AUC), līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas s.c. ievadīšanas vieglu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 30–50 ml) ir nedaudz palielināta. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) AUC līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas s.c. ievadīšanas ir būtiski — vidēji par 65% — lielāks (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Hemodialīze

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika pēc vienreizējas 25 SV, 50 SV vai 100 SV/kg devas i.v. ievadīšanas (0,25, 0,50 vai 1,0 mg/kg) izrādījās līdzīga kā kontroles populācijā, lai gan AUC bija divreiz lielāks nekā kontroles grupā.

Ķermeņa masa

Pēc atkārtotas s.c. ievadīšanas 150 SV/kg (1,5 mg/kg) devā anti-Xa aktivitātes vidējais AUC līdzsvara koncentrācijā veseliem brīvprātīgajiem ar aptaukošanos (KMI 30-48 kg/m²) ir nedaudz lielāks nekā kontroles grupas dalībniekiem, kuriem nav aptaukošanās, taču maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā nav palielināta. Pacientiem ar aptaukošanos ir mazāks ķermeņa masai pielāgotais klīrenss, ievadot s.c.

Kad devas tika ievadītas, nekoriģējot pēc ķermeņa masas, atklājās, ka pēc vienas s.c. ievadītas 4000 SV (40 mg) devas anti-Xa iedarbība sievietēm ar nelielu svaru (<45 kg) ir par 52% spēcīgāka, bet vīriešiem ar nelielu svaru (<57 kg) — par 27% spēcīgāka nekā kontroles grupas personām ar normālu ķermeņa masu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Lietojot vienlaicīgi, nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp enoksaparīna nātrija sāli un trombolītiskajiem līdzekļiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Izņemot enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta iedarbību, citas nelabvēlīgas reakcijas, lietojot 15 mg/kg dienā 13 nedēļas ilgos s.c. toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem un 10 mg/kg dienā 26 nedēļas ilgos s.c. un i.v. toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem, nekonstatēja.

In vitro pārbaudēs, tai skaitā Eimsa testā un peļu limfomas šūnu mutāciju veicināšanas testā, enoksaparīna nātrija sālij nav konstatēta mutagēna aktivitāte; *in vitro* pārbaudēs, veicot cilvēka limfocītu hromosomu aberāciju testu, un *in vivo* pārbaudēs, veicot žurku kaulu smadzeņu hromosomu aberāciju testu, šīm zālēm nav konstatēta klastogēna aktivitāte.

Grūsnām žurku un trušu matītēm veiktajos pētījumos, lietojot s.c. enoksaparīna nātrija sāls devas līdz 30 mg/kg dienā, nekonstatēja pierādījumus par teratogēnu ietekmi vai fetotoksicitāti. Konstatēts, ka enoksaparīna nātrija sāls neietekmē žurku tēviņu vai mātišu fertilitāti vai reproduktivitāti, s.c. ievadot līdz 20 mg/kg lielas dienas devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

s.c. injekcija

Nedrīkst jaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

i.v. (bolus) injekcija tikai akūta STEMI indikācijai

Enoksaparīna nātrija sāli var droši ievadīt ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pilnšlirce

3 gadi

Ar nātrija hlorīdu 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozesšķīdumu ūdenī injekcijām atšķaidītas zāles

8 stundas

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,4 ml šķīdums:

- caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un dzeltenu polipropilēna virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar adatas aizsargu vai manuāls adatas aizsargs; vai
- caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un balts polikarbonāta virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar UltraSafe Passive adatas aizsargu.

Iepakojumi pa:

- 2, 5, 6, 10, 20, 30 un 50 pilnšļircēm
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 un 90 pilnšļircēm ar adatas aizsarga
- 2, 6, 10, 20 un 50 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu
- 2 un 6 pilnšļircēm ar UltraSafe Passive adatas aizsarga

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

NORĀDĪJUMI PAR RĪKOŠANOS: PILNŠĻIRCE

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci bez adatas aizsarga

Ja spējat injicēt sev šo zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

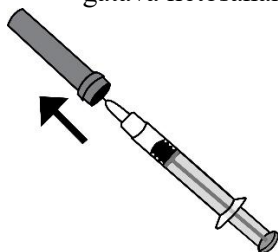
- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šo zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāzamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.
- 5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

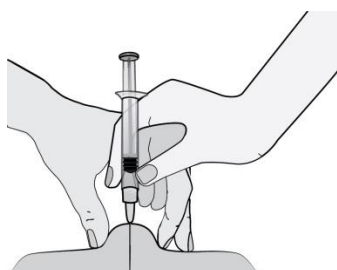


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

- 6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.
- 9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā.



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 10) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci ar adatas aizsargu

Jūsu pilnšļircei ir pievienots adatas aizsargs, lai aizsargātu Jūs pret savainošanu ar adatu.

Ja spējat injicēt sev zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

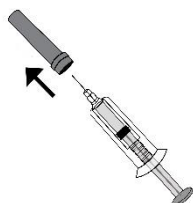
Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

- 5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

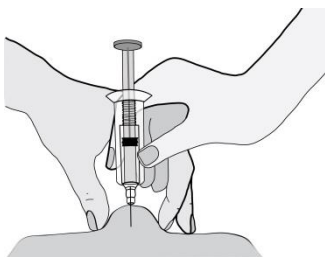


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

- 6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

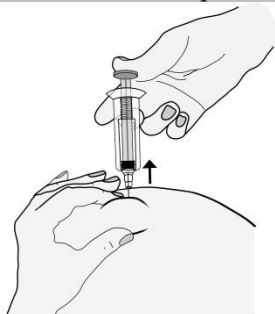
Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

10) Spēcīgi uzspiediet uz šļirces virzuļa. Adatas plastikāta aizsargierīce, kam ir cilindra forma, automātiski uzbīdīsies virsū adai, to pilnībā nosedzot.

"CLICK"



11) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci ar UltraSafe Passive adatas aizsargu

Jūsu pilnšļircei ir pievienots UltraSafe Passive adatas aizsargs, lai aizsargātu Jūs pret savainošanu ar adatu. Ja spējat injicēt sev šo zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;

- pārliedzinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliedzinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

- 5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

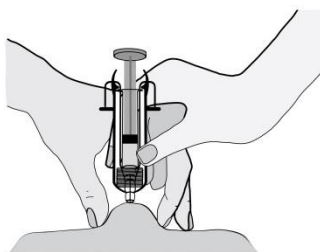


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

- 6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

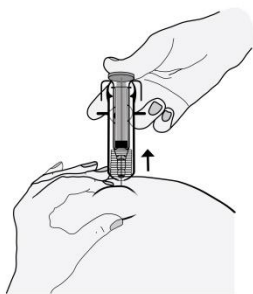
Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā. Nenoņemiet spiedienu no virzļa!



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

10) Atļaidiet virzuli un ļaujiet šļircei virzīties augšup, līdz visa adatas ir aizsargāta un nofiksējas.

"CLICK"



11) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci ar manuāli aktivizētu adatas aizsargu

Jūsu pilnšļircei ir pievienots manuāli aktivizēts adatas aizsargs, lai aizsargātu Jūs pret savainošanos ar adatu.

Ja spējat injicēt sev šo zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.

- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

- 5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

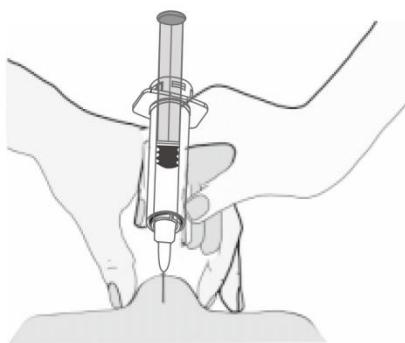


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

- 6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

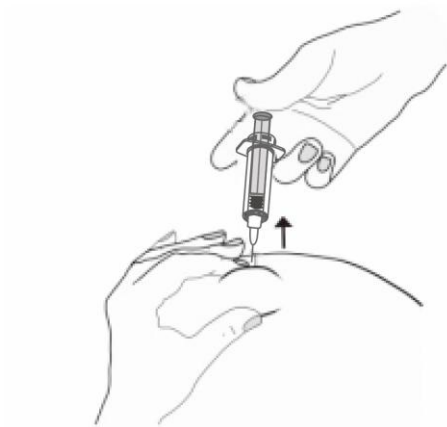
Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



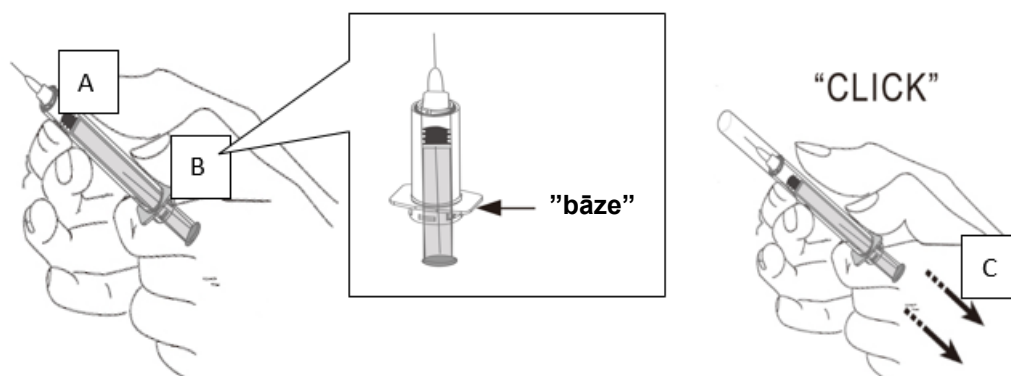
- 8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 10)** Ar vienu roku stingri turiet šļirces cilindru (A). Ar otru roku turiet pamatni, šļirces “spārnus” (B) un pavelciet pamatni, līdz atskan klikšķa skaņa (C). Tagad lietotā adata ir pilnībā aizsargāta.



- 11)** Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdama
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1132/003
EU/1/16/1132/004
EU/1/16/1132/013
EU/1/16/1132/014
EU/1/16/1132/024
EU/1/16/1132/025

EU/1/16/1132/035
EU/1/16/1132/036
EU/1/16/1132/043
EU/1/16/1132/044
EU/1/16/1132/052
EU/1/16/1132/055
EU/1/16/1132/056
EU/1/16/1132/066
EU/1/16/1132/067
EU/1/16/1132/068
EU/1/16/1132/086
EU/1/16/1132/091
EU/1/16/1132/096
EU/1/16/1132/097
EU/1/16/1132/098
EU/1/16/1132/116

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 15/09/2016

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 26/08/2021

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 6000 SV (60 mg)/0,6 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

10 000 SV/ml (100 mg/ml) šķīdums injekcijām

Katra pilnšļircē satur enoksaparīna nātrija sāli (*enoxaparinum natricum*) ar 6000 SV anti-Xa aktivitātes (atbilst 60 mg) 0,6 ml ūdens injekcijām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

Enoksaparīna nātrija sāls ir bioloģiskas izcelsmes viela, ko iegūst no cūku zarnu gļotādas iegūta heparīna benzilestera sārmainās depolimerizācijas ceļā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē (injekcija).

Dzidrs, bezkrāsains līdz bāli dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Inhixa indicēts pieaugušajiem:

- Venozas trombembolijas profilaksei vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem veic ortopēdiskas vai vispārējas ķirurģiskās operācijas, tai skaitā ļaundabīgo audzēju ķirurģiskās operācijas.
- Venozas trombembolijas profilaksei terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību (piem., akūtu sirds mazspēju, elpošanas nepietiekamību, smagām infekcijām vai reimatiskām slimībām) un ierobežotām pārvietošanās spējām, kuriem ir palielināts venozas trombembolijas risks.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšanai, izņemot PE, kad varētu būt nepieciešama trombolītiska terapija vai ķirurģiska ārstēšana.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstošai ārstēšanai un recidīvu profilaksei pacientiem ar aktīvu vēzi.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.
- Akūts koronārais sindroms:
 - nestabils stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (*Non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) ārstēšanai kombinācijā ar perorāli lietojamu acetilsalicilskābi;
 - akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) ārstēšanai, tai skaitā pacientiem, kuriem nepieciešama medicīniska funkciju regulācija, vai sekojošas perkutānas koronārās intervences (*percutaneous coronary intervention*, PCI) gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Venozas trombembolijas profilakse vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem

Individuālo trombembolijas risku pacientiem var noteikt, izmantojot validētu riska stratificēšanas modeli.

- Pacientiem ar vidēju trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 2000 SV (20 mg) vienu reizi dienā subkutānas (s.c.) injekcijas veidā. Vidēja riska ķirurģisku operāciju gadījumā pierādīts, ka pirmsoperācijas periodā sāka enoksaparīna nātrija sāls lietošana (2 stundas pirms ķirurģiskas operācijas) 2000 SV (20 mg) devā ir efektīva un droša. Vidēja riska pacientiem enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina vismaz 7-10 dienas neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Profilakse jāturpina, līdz pacientam vairs nav būtiski samazināts kustīgums.
- Pacientiem ar augstu trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā s.c. injekcijas veidā; terapiju vēlams sākt 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas. Ja enoksaparīna nātrija sāls profilaktisku lietošanu nepieciešams sākt agrāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas (piem., augsta riska grupas pacientiem, kuri gaida uz plānveida ortopēdisku ķirurģisko operāciju), pēdējā injekcija jāievada ne vēlāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas, un šo zāļu lietošana jāatsāk 12 stundas pēc operācijas.
 - Pacientiem, kuriem veic apjomīgas ortopēdiskas ķirurģiskās operācijas, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 5 nedēļu garumā.
 - Pacientiem ar augstu venozas trombembolijas (VTE) risku, kuriem veic vēdera dobuma vai iegurņa ķirurģisku operāciju ļaundabīga audzēja dēļ, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 4 nedēļu garumā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem

Enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā s.c. injekcijas veidā. Enoksaparīna nātrija sāls lietošanu ordinē vismaz uz 6 līdz 14 dienām neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Ieguvums no ārstēšanas, kuras ilgums pārsniedz 14 dienas, nav pierādīts.

DzVT un PE ārstēšana

Enoksaparīna nātrija sāli var ievadīt s.c., vai nu vienu reizi dienā injicējot 150 SV/kg (1,5 mg/kg), vai divas reizes dienā injicējot pa 100 SV/kg (1 mg/kg).

Shēma jāizvēlas ārstam, pamatojoties uz individuālu novērtējumu un ņemot vērā arī trombembolijas riska un asiņošanas riska novērtējumu. Shēma, kad lieto 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienu reizi dienā, jāizmanto pacientiem bez komplikācijām un ar zemu VTE atkārtotās risku. Shēma, kad lieto 100 SV/kg (1 mg/kg) divas reizes dienā, jāizmanto visiem pārējiem pacientiem, piemēram, pacientiem, kuriem ir aptaukošanās, simptomātiska PE, vēzis, atkārtota VTE vai proksimāla (*vena iliaca*) tromboze.

Ārstēšanu ar enoksaparīna nātrija sāli ordinē vidēji uz 10 dienām. Kad tas ir atbilstoši, jāsāk perorālo antikoagulantu terapija (skatīt “Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli uz perorālajiem antikoagulantiem” 4.2. apakšpunkta beigās).

Veicot dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstošu ārstēšanu un recidīvu profilaksi pacientiem ar aktīvu vēzi, ārstiem ir rūpīgi jāizvērtē pacienta individuālais trombembolijas un asiņošanas risks.

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg), ko ievada divas reizes dienā subkutānas injekcijas veidā 5 līdz 10 dienas, kam seko 150 SV/kg (1,5 mg/kg) reizi dienā subkutānas injekcijas veidā līdz 6 mēnešiem. Nepārtrauktas antikoagulantu terapijas ieguvums ir atkārtoti jāizvērtē pēc 6 mēnešu ilga ārstēšanas perioda.

Trombu veidošanās profilakse hemodialīzes laikā

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls.

Pacientiem ar augstu asiņošanas risku deva jāsamazina līdz 50 SV/kg (0,5 mg/kg), ja ir pieeja diviem asinsvadiem, vai līdz 75 SV/kg (0,75 mg/kg), ja ir pieeja vienam asinsvadam.

Hemodialīzes laikā enoksaparīna nātrija sāls jāievada arteriālās līnijas kontūrā dialīzes sesijas sākumā. Šādai devai parasti ir pietiekams efekts 4 stundu sesijai, tomēr, ja konstatē fibrīna gredzenus, piemēram, pēc ilgākas sesijas nekā parasti, var lietot papildu devu no 50 SV līdz 100 SV/kg (no 0,5 līdz 1 mg/kg).

Dati par pacientiem, kuriem enoksaparīna nātrija sāli lieto profilaksei vai ārstēšanai un hemodialīzes sesiju laikā, nav pieejami.

Akūts koronārais sindroms: nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšana un akūta STEMI ārstēšana

- Nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām s.c. injekcijas veidā kombinācijā ar antiagregantu. Terapijas ilgumam jābūt vismaz 2 dienas, un tā jāturpina, līdz klīniskais stāvoklis stabilizējies. Parasti ārstēšanas ilgums ir no 2 līdz 8 dienām. Neatkarīgi no ārstēšanas stratēģijas visiem pacientiem, kuriem nav kontrindikāciju, ieteicams lietot acetilsalicilskābi sākotnējā perorālajā piesātinošajā devā 150–300 mg (pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši acetilsalicilskābi) un uzturošajā devā 75–325 mg dienā ilgtermiņā.
- Akūta STEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza (i.v.) bolus deva 3000 SV (30 mg) plus 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. deva, pēc tam ik pēc 12 stundām s.c. ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg; katrā no pirmajām divām s.c. devām maksimāli 10 000 SV (100 mg)). Ja vien nav kontrindikāciju, vienlaicīgi jālieto atbilstoša antiagregantu terapija, piemēram, acetilsalicilskābe perorāli (no 75 mg līdz 325 mg vienu reizi dienā). Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 8 dienas vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas, atkarībā no tā, kas notiek agrāk. Lietojot kopā ar trombolītisku līdzekli (fibrīnspecifisku vai ne-fibrīnspecifisku), enoksaparīna nātrija sāls jālieto 15 minūtes pirms un 30 minūtes pēc fibrinolītiskās terapijas sākuma.
 - Informāciju par devāmupacientiem, kuru vecums ir ≤ 75 gadi, skatīt sadaļā “Gados vecāki cilvēki”.
 - Ja pacientiem, kuriem veic PKI, pēdējā s.c. enoksaparīna nātrija sāls deva ievadīta mazāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, papildu devas nav nepieciešamas. Ja pēdējā s.c. deva ievadīta vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, jāievada enoksaparīna nātrija sāls i.v. bolus deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg).

Īpašās pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte pediatriskajā populācijā nav pierādīta.

Gados vecāki cilvēki

Nevienas indikācijas gadījumā, izņemot STEMI, gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāsamazina, ja vien nav nieru darbības traucējumu (skatīt tālāk “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktu). Akūta STEMI ārstēšanai gados vecākiem pacientiem no ≤ 75 gadu vecuma nedrīkst izmantot sākotnējo i.v. bolus devu. Jāsāk ar 75 SV/kg (0,75 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām (maksimāli 75 SV (75 mg) katrā no tikai pirmajām divām s.c. devām, pēc tam pārējās lietošanas reizēs lietojot pa 75 SV/kg (0,75 mg/kg) s.c.). Informāciju par devu gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem skatīt turpmāk zem virsraksta “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Pieejamie dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu), un šiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)

Smagi nieru darbības traucējumi

Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Devu tabula pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $[15-30]$ ml/min):

Indikācija	Dozēšanas shēma
Venozas trombembolijas profilakse	2000 SV (20 mg) s.c. reizi dienā

DzVT un PE ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Akūta STEMI ārstēšana (pacientiem vecumā līdz 75 gadiem)	1 x 3000 SV (30 mg) i.v. <i>bolus</i> injekcija plus 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. ik pēc 24 stundām
Akūta STEMI ārstēšana (pacientiem pēc 75 gadu vecuma)	Bez sākotnējas i.v. <i>bolus</i> injekcijas, 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. ik pēc 24 stundām

Ieteicamie devas pielāgojumi neattiecas uz hemodialīzes indikāciju.

Vidēji smagi un viegli nieru darbības traucējumi

Lai gan nav ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min), ieteicama rūpīga klīniska novērošana.

Lietošanas veids

Inhixa nav indicēts intramuskulārai lietošanai, un to nedrīkst ievadīt šādā veidā.

Venozas trombembolijas profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas, DzVT un PE ārstēšanai, ilgstošai DzVT un PE ārstēšanai pacientiem ar aktīvu vēzi, nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāli jāievada s.c. injekciju veidā.

- Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu i.v. *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko s.c. injekcija.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā ieteicams ievadīt, izmantojot dialīzes kontūra arteriālo līniju.

Vienreizējai lietošanai paredzētā pilnšļirce ir gatava tūlītējai lietošanai.

Izmantojot ampulas vai vairākdevu flakonus, ieteicams izmantot tuberkulīna vai ekvivalentu šļirci, lai nodrošinātu atbilstošu zāļu tilpuma paņemšanu.

S.c. injekcijas tehnika

Injekciju vēlams veikt, pacientam atrodoties guļus stāvoklī. Enoksaparīna nātrija sāli ievada dziļas s.c. injekcijas veidā.

Izmantojot pilnšļirci, pirms injekcijas no šļirci nedrīkst izspiest gaisa pūslīti, lai izvairītos no zāļu zuduma. Ja, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, jāpielāgo injicējamais zāļu daudzums, jāizmanto graduētās pilnšļirci, lai sasniegtu vajadzīgo tilpumu, pirms injekcijas likvidējot lieko daudzumu. Lūdzam ņemt vērā, ka dažos gadījumos precīza deva nav iespējama šļirci mēriera dēļ, un tādā gadījumā tilpums jānoapaļo līdz tuvākajai iedaļai.

Zāles pārmaiņus jāievada anterolaterāli vai posterolaterāli vēdera sienā kreisajā un labajā pusē.

Adata visā garumā vertikāli jāievada ādas krokā, kas tiek saudzīgi turēta starp īkšķi un rādītājpirkstu. Ādas kroku nedrīkst atlaist, kamēr injekcija nav pabeigta. Pēc ievadīšanas injekcijas vietu nedrīkst berzēt.

Piezīme par pilnšļircēm ar automātisko drošības sistēmu: injekcijas beigās sāk darboties drošības sistēma (skatīt norādījumus 6.6. apakšpunktā).

Ja pacients zāles ievada patstāvīgi, viņam jāievēro instrukcijas, kas sniegtas šo zāļu iepakojumam pievienotajā pacientiem paredzētajā lietošanas instrukcijā.

I.v. (bolus) injekcija (tikai akūta STEMI indikācijai)

Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu i.v. *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko s.c. injekcija.

I.v. injekcijai var izmantot vai nu vairākdevu flakonu, vai pilnšļirci.

Enoksaparīna nātrijs jāievada caur i.v. līniju. To nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm. Lai izvairītos no enoksaparīna nātrijs iespējamās sajaukšanas ar citām zālēm, izvēlēta i.v. pieeja pirms un pēc enoksaparīna nātrijs i.v. *bolus* ievadīšanas jāizskalo ar pietiekamu daudzumu nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma vai 5% glikozes šķīduma ūdenī injekcijām, lai attīrītu zāļu ievadīšanas pieslēgvietu. Enoksaparīna nātrijs sāli drīkst droši ievadīt kopā ar parastu nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām.

Sākotnējā 3000 SV (30 mg) bolus injekcija

Sākotnējai 3000 SV (30 mg) *bolus* injekcijai, izmantojot graduētu enoksaparīna nātrijs pilnšļirci, liekais šķidrums ir jāizvada, lai šļircē paliktu tikai 3000 SV (30 mg). 3000 SV (30 mg) devu tad var ievadīt tieši i.v. līnijā.

Papildu bolus injekcija PCI gadījumā, kad pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas

Pacientiem, kuriem veic PCI, jāievada papildu i.v. *bolus* deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg), ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Lai precīzi injicētu nelielu šķidruma tilpumu, zāles ieteicams atšķaidīt līdz 300 SV/mL (3 mg/mL).

Lai iegūtu šķīdumu ar koncentrāciju 300 SV/mL (3 mg/mL), izmantojot 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrijs pilnšļirci, ieteicams lietot 50 ml infūziju maisu (t.i., izmantojot vai nu nātrijs hlorīda 9 mg/mL (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām), rīkojoties šādi: ar šļirci paņemiet no infūziju maisa 30 ml un likvidējiet šo šķidrumu. Pie maisā atlikušajiem 20 ml injicējiet visu 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrijs pilnšļirces saturu. Uzmanīgi sajauciet maisa saturu. Paņemiet ar šļirci nepieciešamo atšķaidītā šķīduma daudzumu ievadīšanai i.v. līnijā.

Pēc atšķaidīšanas injicējamo tilpumu var aprēķināt, izmantojot formulu [atšķaidītā šķīduma tilpums (ml) = pacienta ķermeņa masa (kg) x 0,1] vai izmantojot tālāk doto tabulu. Atšķaidījumu ieteicams sagatavot tieši pirms lietošanas.

Caur i.v. līniju injicējamais tilpums pēc atšķaidīšanas ar koncentrāciju 300 SV (3 mg)/ml

Ķermeņa masa	Nepieciešamā deva	Injicējamais tilpums
	30 SV/kg (0,3 mg/kg)	pēc atšķaidīšanas līdz galīgajai koncentrācijai 300 SV (3 mg)/ml
[kg]	SV	[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 arteriālajā līnijā

Zāles ievada caur dialīzes kontūra arteriālo līniju trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un perorālajiem antikoagulantiem

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un K vitamīna antagonistiem (KVA)

Klīniskā novērošana un laboratoriskie izmeklējumi [protrombīna laiks, ko izsaka kā starptautisko standartizēto koeficientu (*International Normalised Ratio*, INR)] jāintensificē, lai monitorētu KVA efektu.

Tā kā paiet laiks, pirms tiek sasniegts KVA maksimālais efekts, enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina, lietojot konstantu devu, kamēr vien tas ir nepieciešams, lai INR divās secīgās pārbaudēs paliktu attiecīgajai indikācijai vēlamajā terapeitiskajā diapazonā.

Pacientiem, kuri lieto KVA, KVA lietošana jāpārtrauc, un pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jālieto, kad INR vērtība ir nokritusies zem terapeitiskā diapazona.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un tiešas darbības perorālajiem antikoagulantiem (direct oral anticoagulants, DOAC)

Pacientiem, kuri lieto enoksaparīna nātrija sāli, enoksaparīna nātrija sāls lietošana jāpārtrauc un jāsāk lietot DOAC 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jālieto nākamā plānotā enoksaparīna nātrija sāls deva, vai saskaņā ar DOAC lietošanas norādījumiem.

Pacientiem, kuri lieto DOAC, pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jāievada laikā, kad būtu jālieto nākamā DOAC deva.

Lietošana spinālās/epidurālās anestēzijas vai lumbālās punkcijas apstākļos

Ja ārsts pieņem lēmumu veikt antikoagulāciju epidurālās vai spinālās anestēzijas vai analgēzijas vai lumbālās punkcijas kontekstā, neiraksiālu hematomu riska dēļ nepieciešama rūpīga neiroloģiskā novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- Profilaktiskās devās

Starp pēdējo profilaktiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 12 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara.

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida vismaz 12 stundas.

Pacienti, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 24 stundām.

Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) lietošanas sākšana 2 stundu laikā pirms operācijas nav savietojama ar neiraksiālu anestēziju.

- Terapeitiskās devās

Starp pēdējo terapeitiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 24 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida 24 stundas.

Pacienti, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 48 stundām.

Pacienti, kuriem šīs zāles lieto divreiz dienā (t.i., 75 SV/kg (0,75 mg/kg) divreiz dienā vai 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā), jāizlaiž enoksaparīna nātrija sāls otrā deva, lai tiktu nodrošināts pietiekams laiks pirms katetra ievietošanas vai izņemšanas.

Šajos laika punktos jāņem vērā ir nosakāma anti-Xa koncentrācija, un šāda nogaidīšana negarantē izvairīšanos no neiraksiālas hematomas.

Līdzīgi jāapsver iespēja nelietot enoksaparīna nātrija sāli vismaz 4 stundas pēc spinālās vai epidurālās punkcijas vai pēc katetra izņemšanas. Nogaidīšanai jābūt balstītai uz ieguvuma un riska novērtējumu, ņemot vērā gan trombozes risku, gan asiņošanas risku procedūras un pacienta riska faktoru kontekstā.

4.3. Kontrindikācijas

Enoksaparīna nātrija sāls ir kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret enoksaparīna nātrija sāli, heparīnu vai tā atvasinājumiem, tai skaitā citiem mazmolekulārajiem heparīniem (*low molecular weight heparins*, LMWH), vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- ar anamnēzē esošu imūnsistēmas mediētu heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT) pēdējo 100 dienu laikā vai cirkulējošu antivielu klātbūtni (skatīt arī 4.4. apakšpunktu);
- ar aktīvu klīniski nozīmīgu asiņošanu un stāvokļiem ar augstu asiņošanas risku, tai skaitā nesen pārciestu hemorāģisku insultu, gastrointestinālu čūlu, ļaundabīgu audzēju ar augstu asiņošanas risku, nesen pārciestu galvas smadzeņu, spinālu vai oftalmoloģisku operāciju, apstiprinātu barības vada vēnu varikozu vai aizdomām par to, arteriovenozām patoloģijām, asinsvadu aneirismām vai būtiskiem intraspinaliem vai intracerebrāliem asinsvadu bojājumiem;
- kuriem veic spinālu vai epidurālu anestēziju, vai lokāli-reģionālu anestēziju, kad iepriekšējo 24 stundu laikā terapijā izmantots enoksaparīna nātrija sāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

LMWH ir bioloģiskas izcelsmes zāles. Lai uzlabotu bioloģisko zāles izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārēja informācija

Enoksaparīna nātrija sāli nedrīkst aizstāt (vienību pret vienību) ar citiem LMWH un otrādi. Šīm zālēm ir atšķirīgs ražošanas process, molmasa, specifiskā anti-Xa un anti-IIa aktivitāte, vienības, deva un klīniskā efektivitāte un drošums. Tas izraisa farmakokinētikas un ar to saistītās bioloģiskās aktivitātes

(piemēram, antitrombīna aktivitātes un mijiedarbības ar trombocītiem) atšķirības. Tādēļ nepieciešama īpaša vērība un norādījumu ievērošana par katru konkrēto zāļu lietošanu.

HIT anamnēzē (>100 dienu)

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem, kuriem anamnēzē pēdējo 100 dienu laikā ir imūnsistēmas mediēta HIT, vai cirkulējošu antivielu klātbūtnē, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Cirkulējošas antivielas var saglabāties vairākus gadus.

Enoksaparīna nātrija sāls īpaši piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē (>100 dienu) ir heparīna inducēta trombocitopēnija bez cirkulējošām antivielām. Lēmums lietot enoksaparīna nātrija sāli tādā gadījumā pieņemams tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas un pēc tam, kad izvērtētas iespējas izmantot alternatīvu terapiju bez heparīna (piemēram, danaparoīda nātrija sāli vai lepirudīnu).

Trombocītu skaita uzraudzība

Pacientiem, kuriem trombocītu skaits ir mazāks par 80 G/l, ārstēšanu ar antikoagulantiem var apsvērt tikai individuāli, un ir ieteicama rūpīga uzraudzība.

Antivielu mediētas HIT risks pastāv, arī lietojot LMWH. Ja rodas trombocitopēnija, tas parasti notiek laikā starp 5. un 21. dienu pēc enoksaparīna nātrija sāls terapijas uzsākšanas.

Lielāks HIT risks ir pacientiem pēc ķirurģiskām operācijām, galvenokārt pēc kardioķirurģiskām operācijām, un pacientiem, kuriem ir vēzis.

Tādēļ pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas sākšanas un pēc tam regulāri ārstēšanas laikā ieteicams noteikt trombocītu skaitu.

Ja ir klīniski simptomi, kas liecina par HIT (jebkāda jauna arteriālas un/vai venozas trombembolijas epizode, jebkāds sāpīgs ādas bojājums injekcijas vietā, jebkādas alerģiskas vai anafilaktoīdas reakcijas uz ārstēšanu), jānosaka trombocītu skaits. Pacientiem jābūt informētiem, ka var rasties šādi simptomi un ka tādā gadījumā viņiem jāinformē primārās aprūpes ārstu.

Praksē, ja novēro un apstiprina nozīmīgu trombocītu skaita samazināšanos (par 30 līdz 50% no sākotnējās vērtības), enoksaparīna nātrija sāls lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jāsāk lietot cita antikoagulanta terapija, kas nav heparīns.

Asiņošana

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, iespējama asiņošana jebkurā vietā. Ja rodas asiņošana, jānosaka asiņošanas vieta un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Enoksaparīna nātrija sāls, tāpat kā jebkura cita antikoagulanta terapija, piesardzīgi jālieto, ja ir palielināta asiņošanas iespējamība, piemēram, šādos gadījumos:

- hemostāzes traucējumi;
- peptiska čūla anamnēzē;
- nesen pārciests išēmisks insults;
- smaga arteriālā hipertensija;
- nesen pārciesta diabētiskā retinopātija;
- neiroloģiska vai oftalmoloģiska operācija;
- lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laboratoriskās analīzes

Lietojo devas, kas paredzētas venozas trombembolijas profilaksei, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē asiņošanas laiku un vispārējos asinsreces testus, kā arī trombocītu agregāciju vai fibrinogēna saistīšanos pie trombocītiem.

Lietojo lielākas devas, var palielināties aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTL) un aktivētais recēšanas laiks (ARL). aPTL un ARL palielināšanās lineāri nekorelē ar pieaugošo enoksaparīna nātrija sāls antitrombotisko aktivitāti, tāpēc tie nav piemēroti un droši raksturlielumi enoksaparīna nātrija sāls aktivitātes kontrolei.

Spinālā/epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija

24 stundu laikā pēc terapeitisku enoksaparīna nātrija sāls devu lietošanas nedrīkst veikt spinālo/epidurālo anestēziju vai lumbālo punkciju (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Ziņots par neiraksiālas hematomas gadījumiem, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar spinālo/epidurālo anestēziju vai spinālas punkcijas procedūrām, kā rezultātā tiek panākta ilgstoša vai paliekoša paralīze. Lietojot enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā vai mazākā devā, šie notikumi ir reti. Lielāks šādu notikumu risks ir tad, ja pēcoperācijas periodā izmanto epidurālus ilgkatetrus, vienlaicīgi lieto vēl citas zāles, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), ja veic traumatisku vai atkārtotu epidurālu vai spinālu punkciju vai pacientiem, kuriem anamnēzē ir mugurkaula ķirurģiskā operācija vai mugurkaula deformācija.

Lai mazinātu iespējamo asiņošanas risku, kas rodas, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar epidurālo vai spinālo anestēziju/analģēziju, jāņem vērā enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskās īpašības (skatīt 5.2. apakšpunktu). Epidurālā katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālo punkciju vislabāk veikt tad, kad enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta efekts ir zems, tomēr precīzs laiks, kādā katram pacientam tiek sasniegts pietiekams zems antikoagulanta efekts, nav zināms. Uz pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir no 15 līdz 30 ml minūtē, attiecināmi papildu apsvērumi, jo viņiem enoksaparīna nātrija sāls no organisma izvadās lēnāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja ārsts izlemj lietot antikoagulantu epidurālās vai spinālās anestēzijas/analģēzijas vai lumbālās punkcijas laikā, nepieciešama bieža uzraudzība, lai konstatētu jebkādas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomus, piemēram, sāpes muguras viduslīnijā, jušanas un kustību traucējumus (apakšējo ekstremitāšu nejutīgums vai vājums), zarnu un/vai urīnpūšļa disfunkcija. Pacienti jābrīdina, ka nekavējoties jāziņo par jebkuru no iepriekš minētajām pazīmēm vai simptomiem. Ja ir aizdomas par spinālas hematoma pazīmēm vai simptomiem, jāskatās neatliekama diagnostika un ārstēšana, tai skaitā jāapsver muguras smadzeņu dekompresija, lai gan šāda ārstēšana var nenovērst vai nekoriģēt neiroloģiskas sekas.

Ādas nekroze/ādas asinsvadu iekaisums

Saistībā ar LMWH lietošanu ir ziņots par ādas nekrozi un ādas asinsvadu iekaisumu, un tādā gadījumā šo zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Perkutānas koronārās revaskularizācijas procedūras

Lai mazinātu asiņošanas risku pēc manipulācijām ar asinsvadiem nestabilas stenokardijas, NSTEMI un akūta STEMI ārstēšanas laikā, precīzi jāievēro ieteiktie intervāli starp enoksaparīna nātrija sāls injicētajām devām. Pēc PCI ir svarīgi panākt hemostāzi punkcijas vietā. Ja izmanto noslēgšanas ierīci, slūžu var izņemt nekavējoties. Ja izmanto manuālu kompresijas metodi, slūžu var izņemt 6 stundas pēc pēdējās i.v. vai s.c. enoksaparīna nātrija sāls injekcijas. Ja ārstēšana ar enoksaparīna nātrija sāli jāturpina, nākamā plānotā deva jāievada ne agrāk kā 6 līdz 8 stundas pēc slūžas izņemšanas. Jāvēro, vai procedūras vietā nav asiņošanas vai hematoma veidošanās pazīmju.

Akūts infekciozs endokardīts

Cerebrālas asiņošanas riska dēļ heparīnu parasti neiesaka lietot pacientiem ar akūtu infekciozu endokardītu. Ja tā lietošana uzskatāma par absolūti nepieciešamu, lēmums jāpieņem tikai pēc rūpīgas individuālas ieguvuma un riska izvērtēšanas.

Mehāniskas sirds vārstuļu protēzes

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Ziņots par atsevišķiem sirds vārstuļu protēžu trombozes gadījumiem pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Šo gadījumu izvērtēšanu ierobežo jaucējfaktori, tai skaitā blakusslimības, un nepietiekami klīniskie dati. Dažos no šiem gadījumiem tromboze radās grūtniecēm, un tā bija par iemeslu mātes un augļa nāvei.

Grūtnieces ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana trombu veidošanās profilaksei grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Klīniskajā pētījumā grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā) trombembolijas riska mazināšanai, 2 no 8 sievietēm izveidojās trombi, kas izraisīja vārstuļa blokādi un mātes un augļa nāvi. Ir saņemti atsevišķi pēcreģistrācijas ziņojumi par vārstuļu trombozi grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuras lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Grūtniecēm ar

mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm var būt lielāks trombembolijas risks.

Gados vecāki cilvēki

Lietojot profilaktisku devu, gados vecākiem cilvēkiem nav novērota palielināta nosliece uz asiņošanu. Lietojot terapeitisku devu, gados vecākiem pacientiem (īpaši pacientiem no astoņdesmit gadu vecuma) var būt palielināts asiņošanas komplikāciju risks. Pacientiem pēc 75 gadu vecuma, kuriem ārstē STEMI, ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība, un var apsvērt devas samazināšanu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem palielinās enoksaparīna nātrija sāls ietekme, kas palielina asiņošanas risku. Šiem pacientiem ieteicams veikt rūpīgu klīnisku uzraudzību, un var apsvērt bioloģisku uzraudzību, veicot anti-Xa aktivitātes mērījumu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15-30 ml/min) ieteicama terapeitiskās un profilaktiskās devas pielāgošana, jo ir būtiski palielināta enoksaparīna nātrija sāls ietekme (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ieteikumu par devas pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min) nav.

Aknu darbības traucējumi

Palielinātas asiņošanas iespējamības dēļ enoksaparīna nātrija sāls piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi. Devas pielāgošana, pamatojoties uz anti-Xa līmeņa uzraudzību, pacientiem ar aknu cirozi nav uzticama un netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Neliela ķermeņa masa

Sievietēm ar nelielu ķermeņa masu (<45 kg) un vīriešiem ar nelielu ķermeņa masu (<57 kg), lietojot profilaktisku devu (nekoriģējot atbilstoši ķermeņa masai), novērota enoksaparīna nātrija sāls ietekmes pastiprināšanās, kas var radīt palielinātu asiņošanas risku. Tāpēc šādiem pacientiem ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aptaukošanos

Pacientiem ar aptaukošanos ir lielāks trombembolijas risks. Profilaktisku devu drošums un efektivitāte pacientiem ar aptaukošanos ($\text{KMI} >30$ kg/m²) nav pilnībā noteikta, un nav vienprātības par devu pielāgošanu. Rūpīgi jāvēro, vai šādiem pacientiem nerodas trombembolijas pazīmes un simptomi.

Hiperkaliēmija

Heparīni var nomākt aldosterona sekrēciju virsnierēs, izraisot hiperkaliēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem ar cukura diabētu, hronisku nieru mazspēju vai esošu metabolisku acidozi, kā arī pacientiem, kuri lieto zāles, par kurām zināms, ka tās palielina kālija daudzumu organismā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Regulāri jānosaka kālija koncentrācija plazmā, it īpaši riska grupas pacientiem.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze

Par akūtu ģeneralizētu ekzantematozu pustulozi (AGEP) saistībā ar enoksaparīna lietošanu ir ziņots biežumā “nav zināmi”. Zāļu parakstīšanas brīdī pacientiem jāizstāsta par tās pazīmēm un simptomiem un jālūdz rūpīgi novērot ādas reakcijas. Ja parādās pazīmes un simptomi, kuri liecina par šādu reakciju, nekavējoties jāpārtrauc enoksaparīna lietošana un jāapsver alternatīva ārstēšanas metode (pēc vajadzības).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama:

Zāles, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas ir ieteicams pārtraukt lietot dažus līdzekļus, kas ietekmē hemostāzi, ja vien tie nav absolūti indicēti. Ja kombinācija ir indicēta, enoksaparīna nātrija sāls jālieto, nepieciešamības gadījumā nodrošinot rūpīgu klīnisko un laboratorisko uzraudzību. Tādas zāles ir, piemēram:

- sistēmiski salicilāti, acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās un NPL, tai skaitā ketorolaks;
- citi trombolītiskie līdzekļi (piemēram, alteplāze, reteplāze, streptokināze, tenekteplāze, urokināze) un antikoagulanti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība:

Šādas zāles vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli var lietot, ievērojot piesardzību:

- *Citas hemostāzi ietekmējošas zāles, piemēram:*
 - trombocītu agregācijas inhibitori, arī acetilsalicilskābe antiagreganta devā (kardioprotekcijai), klopidoģrels, tiklopidīns un glikoproteīna IIb/IIIa antagonisti, kas indicēti akūta koronārā sindroma ārstēšanai, – asiņošanas riska dēļ;
 - dekstrāns 40;
 - sistēmiskie glikokortikosteroīdi.
- *Zāles, kuras paaugstina kālija līmeni*

Zāles, kas paaugstina kālija līmeni serumā, drīkst lietot vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli, ja vien tiek nodrošināta rūpīga klīniskā un laboratoriskā uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Cilvēkiem nav pierādīts, ka enoksaparīns šķērsotu placentāro barjeru otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā. Informācija par pirmo trimestri nav pieejama. Pētījumos ar dzīvniekiem fetotoksicitātes vai teratogenitātes pazīmes nav konstatētas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka placentu enoksaparīns šķērso minimāli.

Enoksaparīna nātrija sāli grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja ārsts to uzskata par viennozīmīgi nepieciešamu.

Rūpīgi jāvēro, vai grūtniecēm, kuras lieto enoksaparīna nātrija sāli, nerodas asiņošana vai pārmērīga antikoagulācija, un viņas jābrīdina par asiņošanas risku. Kopumā dati liecina, ka nav pierādīts palielināts asiņošanas, trombocitopēnijas vai osteoporozes risks, salīdzinot ar sievietēm, kuras nav grūtnieces, izņemot risku grūtniecēm ar sirds vārstuļu protēzēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja ir plānota epidurālā anestēzija, pirms tās ieteicams atteikties no ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nemainīts enoksaparīns cilvēkam izdalās krūts pienā. Žurkām laktācijas periodā enoksaparīns vai tā metabolīti pienā nonāk ļoti nelielā daudzumā.

Enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās pēc perorālas lietošanas ir maz ticama. Inhixa var lietot laktācijas periodā.

Fertilitāte

Klīnisku datu par enoksaparīna nātrija sāls ietekmi uz fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta nekāda ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enoksaparīna nātrija sāls neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Enoksaparīna nātrija sāls vērtēts vairāk kā 15 000 pacientu, kuri lietojuši enoksaparīna nātrija sāli klīniskajos pētījumos. Tie ietvēra 1776 DzVT profilakses gadījumus pēc oetopēdiskas vai vēdera dobuma operācijas pacientiem ar trombembolisku komplikāciju risku, 1169 DzVT profilakses gadījumus pacientiem ar akūtu slimību un smagiem kustību ierobežojumiem, 559 DzVT ārstēšanas gadījumus ar PE vai bez tās, 1578 nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanas gadījumus un 10 176 akūta STEMI ārstēšanas gadījumus.

Enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma šajos klīniskajos pētījumos bija atkarīga no indikācijām. Enoksaparīna nātrija sāls deva dziļo vēnu trombozes profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas vai akūti slimiem pacientiem ar ierobežotu kustību spēju bija 4000 SV (40 mg) s.c. vienreiz dienā. Ārstējot DzVT ar PE vai bez tās, enoksaparīna nātrija sāls deva pacientiem, kuriem to lietoja, bija vai nu 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām vai 150 SV/kg (1,5 mg/kg) s.c. deva vienreiz dienā. Klīniskajos pētījumos par nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanu deva bija 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, bet klīniskajā pētījumā par akūta STEMI ārstēšanu enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma bija 3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcija, pēc tam lietojot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām.

Klīniskajos pētījumos biežākās ziņotās blakusparādības bija asiņošana, trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4. apakšpunktu un sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts").

Enoksaparīna drošuma profils ilgstošai DzVT un PE ārstēšanai pacientiem ar aktīvu vēzi ir līdzīgs enoksaparīna drošuma profilam DzVT un PE ārstēšanai.

Ārstējot ar enoksaparīnu, ir saņemti ziņojumi par akūtu ģeneralizētu ekzantematozu pustulozi (AGEP) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Citas klīniskajos pētījumos novērotās un pēcreģistrācijas periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības (ar * apzīmētas pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības).

Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\leq 1/10$), bieži ($\leq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\leq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\leq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

- Bieži: asiņošana, hemorāģiska anēmija*, trombocitopēnija, trombocitoze
- Reti: eozinofīlija*
- Reti: imūnalerģiskas trombocitopēnijas ar trombozi gadījumi; dažos no tiem kā trombozes komplikācija bija orgānu infarkts vai locekļu išēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Imūnās sistēmas traucējumi

- Bieži: alerģiska reakcija
- Reti: anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, tai skaitā šoks*

Nervu sistēmas traucējumi

- Bieži: galvassāpes*

Asinsvadu sistēmas traucējumi

- Reti: spināla hematoma* (vai neiraksiāla hematoma). Šo reakciju rezultātā radušies dažādas pakāpes neiroloģiski bojājumi, tai skaitā ilgstoša vai paliekoša paralīze (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

- Ļoti bieži: paaugstināts aknu enzīmu līmenis (galvenokārt transamināzes, kuru koncentrācija > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu)
- Retāk: hepatocelulārs aknu bojājums*
- Reti: holestātisks aknu bojājums*

Ādas un zemādas audu bojājumi

- Bieži: nātrene, nieze, eritēma
- Retāk: bullozs dermatīts
- Reti: alopēcija*
- Reti: ādas vaskulīts*, ādas nekroze,* kas parasti rodas injekcijas vietā (pirms šiem notikumiem parasti bijusi purpura vai eritematozi, sāpīgi ādas bojājumi ar infiltrāciju). Mezgliņi injekcijas vietā* (iekaisuma mezgliņi, kas nebija cistiski enoksaparīna ieslēgumi). Tie izzūd pēc dažām dienām, un tiem nevajadzētu būt par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai.
- Nav zināmi: akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze (AGEP).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

- Reti: osteoporoze* pēc ilgstošas terapijas (kuras ilgums pārsniedz 3 mēnešus)

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

- Bieži: hematoma injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, cita reakcija injekcijas vietā (piemēram, tūska, asiņošana, paaugstināta jutība, iekaisums, sacietējums, sāpes vai reakcija)
- Retāk: lokāls kairinājums; ādas nekroze injekcijas vietā

Izmeklējumi

- Reti: hiperkaliēmija (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošana

Tā ietvēra apjomīgu asiņošanu, kas kopumā novērota 4,2% pacientu (ķirurģiskie pacienti). Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls iznākums. Ķirurģiskajiem pacientiem asiņošanas komplikācijas uzskatīja par būtiskām: (1) ja asiņošana izraisījusi būtisku klīnisku notikumu; (2) ja tā saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos par ≤ 2 g/dl vai 2 vai vairāk asins preparātu vienību pārlišanu. Retroperitoneāla un intrakraniāla asiņošana vienmēr tika uzskatīta par būtisku.

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, asiņošana var rasties šādu saistīto riska faktoru klātbūtnē: organiski bojājumi, kas var asiņot, invazīvas procedūras vai vienlaicīga hemostāzi ietekmējošu zāļu lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<i>Ļoti bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Reti:</i> Retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a	<i>Ļoti bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Retāk:</i> Intrakraniālā asiņošana, retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži^b:</i> Asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Reti:</i> Retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Retāk:</i> Intrakraniālā asiņošana, retroperitoneāla asiņošana

^a: piemēram, hematoma, ekhimoze, izņemot ekhimozi injekcijas vietā, brūces hematoma, hematūrija, asiņošana no deguna un gastrointestināla asiņošana.

^b: biežums, pamatojoties uz retrospektīvu reģistra pētījumu, kurā piedalījās 3526 pacientus (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4 apakšpunktu – trombocītu skaita kontrole)

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<i>Ļoti bieži:</i> Trombocitozes ^β <i>Bieži:</i> Trombocitopēnija	<i>Retāk:</i> Trombocitopēnija	<i>Ļoti bieži:</i> Trombocitozes ^β <i>Bieži:</i> Trombocitopēnija	<i>Nav zināmi:</i> Trombocitopēnija	<i>Retāk:</i> Trombocitopēnija	<i>Bieži:</i> Trombocitozes ^β Trombocitopēnija <i>Ļoti reti:</i> Imūnalerģiska trombocitopēnija

^β: Trombocītu koncentrācijas palielināšanās >400 g/l.

Pediatriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte bērniem nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamajām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Enoksaparīna nātrija sāls nejauša pārdozēšana pēc i.v., ekstrakorporālas vai s.c. ievadīšanas var izraisīt hemorāģiskas komplikācijas. Pēc perorālu, pat lielu, devu lietošanas enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās ir maz iespējama.

Ārstēšana

Antikoagulanta ietekmi lielā mērā var neitralizēt, lēni i.v. injicējot protamīnu. Protamīna deva ir atkarīga no injicētās enoksaparīna nātrija sāls devas; 1 mg protamīna neitralizē 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta ietekmi, ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts iepriekšējo 8 stundu laikā. Ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts vairāk nekā 8 stundas pirms protamīna lietošanas vai ja noteikts, ka nepieciešama otra protamīna deva, var ievadīt 0,5 mg protamīna infūziju uz 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls. Ja pēc enoksaparīna nātrija sāls injicēšanas pagājušas vairāk kā 12 stundas, protamīna ievadīšana var nebūt nepieciešama. Tomēr, pat lietojot lielas protamīna devas, enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitāte nekad netiek neitralizēta pilnībā (maksimāli aptuveni 60% apmērā) (skatīt protamīna sāļu parakstīšanas informāciju).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, heparīna grupa. ATĶ kods: B01A B05

Inhixa ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamiskā iedarbība

Enoksaparīns ir LMWH, kura vidējā molmasa ir aptuveni 4500 daltonu, pie kādas standarta heparīna antitrombotiskā un antikoagulanta aktivitāte ir disociējusi. Aktīvā viela ir nātrija sāls.

In vitro attīrītā sistēmā enoksaparīna nātrija sāļi ir augsta anti-Xa aktivitāte (aptuveni 100 SV/mg) un zema anti-IIa vai antitrombīna aktivitāte (aptuveni 28 SV/mg), ar attiecību 3.6. Cilvēka organismā šo antikoagulanta aktivitāti mediē anti-trombīns III (ATIII), rezultātā radot anti-trombotisku aktivitāti.

Bez enoksaparīna anti-Xa/IIa aktivitātes tā papildu antitrombotiskās un pretiekaisuma īpašības ir konstatētas veseliem cilvēkiem un pacientiem, kā arī preklīniskajos modeļos.

Tās ietver no ATIII atkarīgu citu asinsreces faktoru, piemēram, VIIa faktora, inhibīciju, endogēnā audu faktora ceļa inhibitora (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI) atbrīvošanās indukciju, kā arī samazinātu fon Vilebranda faktora (*von Willebrand factor*, vWF) atbrīvošanos no asinsvadu endotēlija asinsritē. Zināms, ka šie faktori veicina enoksaparīna nātrija sāls vispārējo antitrombotisko darbību.

Lietojot profilaktiski, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē aPTL. Lietojot terapeitiski, aPTL maksimālās aktivitātes laikā var būt 1,5-2,2 reizes ilgāks salīdzinājumā ar kontroles laiku.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ar ķirurģisku operāciju saistītas venozas trombembolijas profilakse

Paildzināta VTE profilakse pēc ortopēdiskas operācijas

Dubultmaskētā pētījumā par paildzinātu profilaksi pacientiem, kuriem veic gūžas protezēšanas operāciju, 179 pacienti saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) s.c., tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=90) vienreiz dienā s.c., vai placebo (n=89). DzVT sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā; netika saņemti ziņojumi par PE. Būtiska asiņošana neradās.

Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Placebo vienreiz dienā s.c. n (%)
Visi paildzinātajā profilaksē ārstētie pacienti	90 (100)	89 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits	6 (6,6)	18 (20,2)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimāla DzVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,008		
[#] p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,537		

Otrajā dubultmaskētajā pētījumā 262 pacienti bez venozas trombembolijas, kuriem veica gūžas protezēšanas operāciju un kuri hospitalizācijas laikā sākotnēji saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) s.c., tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=131) vienreiz dienā s.c., vai placebo (n=131). Līdzīgi kā pirmajā pētījumā, VTE sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā, vērtējot gan kopējo VTE gadījumu skaitu (21 enoksaparīna nātrija sāls grupā [16%] un 45 placebo grupā [34,4%]; p=0,001), gan proksimālas DzVT gadījumu skaitu (8 enoksaparīna nātrija sāls grupā [6,1%] un 28 placebo grupā [21,4%]; p<0,001). Starp enoksaparīna nātrija sāls un placebo grupu nekonstatēja būtiskas asiņošanas biežuma atšķirības.

Paildzināta VTE profilakse pēc onkoloģiskas ķirurģiskas operācijas

Dubultmaskētā daudzcentru pētījumā salīdzināja profilakses ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu un vienas nedēļas shēmu, vērtējot drošumu un efektivitāti 332 pacientiem, kam veica plānveida operāciju saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī. Pacienti 6 līdz 10 dienu garumā katru dienu saņēma enoksaparīna nātrija sāli (4000 SV (40 mg) s.c.), un pēc tam pēc nejaušības principa tika sadalīti grupās, lai vēl 21 dienas garumā saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli, vai placebo. 25. un 31. dienā vai agrāk, ja radās venozas trombembolijas simptomi, veica abpusēju venogrāfiju. Pacientus novēroja trīs mēnešus. Profilakse ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu garumā pēc ķirurģiskas operācijas saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī būtiski samazināja venogrāfiski pierādītas trombozes sastopamību salīdzinājumā ar profilaksi, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienas nedēļas garumā. Venozas trombembolijas biežums dubultmaskētā perioda beigās bija 12,0 % (n=20) placebo grupā un 4,8% (n=8) enoksaparīna nātrija sāls grupā; p=0,02. Tāda atšķirība bija saglabājusies arī pēc trim mēnešiem [13,8% salīdzinājumā ar 5,5% (n=23 salīdzinājumā ar 9), p=0,01]. Dubultmaskētajā vai novērošanas posmā nebija atšķirību asiņošanas vai citu komplikāciju biežuma ziņā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību, kas varētu ierobežot kustību spēju

Dubultmaskētā, daudzcentru, paralēlu grupu pētījumā enoksaparīna nātrija sāli 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. salīdzināja ar placebo DzVT profilaksē terapeitiskiem pacientiem ar būtiski ierobežotu kustību spēju akūtas slimības laikā (ko definēja kā <10 metrus lielu nostaigāto attālumu ≥3 dienu laikā). Šajā pētījumā piedalījās pacienti ar sirds mazspēju (III vai IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas); akūtu respiratoru mazspēju vai komplicētu hronisku respiratoru nepietiekamību, un akūtu infekciju vai akūtu reimatismu; ja šie traucējumi bija saistīti ar vismaz vienu VTE riska faktoru (vecums ≤75 gadi, vēzis, iepriekš bijusi VTE, aptaukošanās, varikozas vēnas, hormonālā terapija vai hroniska sirds vai respiratora mazspēja).

Pavisam pētījumā tika iesaistīti 1102 pacienti, un 1073 pacienti saņēma šīs zāles. Ārstēšana turpinājās 6 līdz 14 dienas (ilguma mediāna 7 dienas). Lietots devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c.,

enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja VTE sastopamību salīdzinājumā ar placebo. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Placebo n (%)
Visi akūtas slimības laikā zāles saņēmušie terapeitiskie pacienti	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimāla DzVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venoza trombembolija, kas ietvēra DzVT, PE un nāvi, par kuras cēloni uzskatīja trombemboliju * p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,0002			

Aptuveni 3 mēnešus pēc iesaistīšanas pētījumā VTE sastopamība enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) terapijas grupā bija saglabājusies būtiski mazāka nekā placebo grupā. Kopējais un būtiskas asiņošanas biežums placebo grupā bija attiecīgi 8,6% un 1,1%, enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) grupā — 11,7% un 0,3%, bet enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) grupā — 12,6% un 1,7%.

DzVT ar vai bez PE ārstēšana

Daudzcentru, paralēlo grupu pētījumā 900 pacienti ar akūtu DzVT apakšējās ekstremitātēs un ar PE vai bez tās tika randomizēti, lai stacionāra apstākļos saņemtu vai nu (i) enoksaparīna nātrija sāli 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā s.c., vai (ii) enoksaparīna nātrija sāli 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām s.c., vai (iii) heparīna i.v. *bolus* injekciju (5000 SV), pēc tam lietojot nepārtrauktu infūziju (ko ievadīja, lai panāktu aPTL no 55 līdz 85 sekundēm). Pavisam pētījumā tika randomizēti 900 pacienti, un visi pacienti saņēma šīs zāles. Visi pacienti saņēma arī varfarīna nātrija sāli (deva koriģēta atbilstoši protrombīna laikam, lai panāktu INR vērtību no 2,0 līdz 3,0); to sāka lietot 72 stundu laikā pēc tam, kad tika sāktas enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapija, un to turpināja lietot 90 dienu garumā. Enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapiju lietoja vismaz 5 dienas vai līdz brīdim, kad tika sasniegta varfarīna nātrija sāls INR mērķa vērtība. Abas enoksaparīna nātrija sāls shēmas bija ekvivalentas standarta heparīna terapijai, mazinot venozas trombembolijas (DzVT un/vai PE) recidīva risku. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā s.c. n (%)	Heparīna i.v. terapija, kas bija koriģēta atbilstoši aPTL n (%)
Visi zāles saņēmušie pacienti ar DzVT un PE vai bez tās	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Tikai DzVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimāla DzVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venoza trombembolija (DzVT un/vai PE) *95% ticamības intervāls, vērtējot kopējā VTE gadījumu skaita atšķirības starp ārstēšanas grupām, bija šāds: - enoksaparīna nātrija sāls vienreiz dienā salīdzinājumā ar heparīnu (no -3,0 līdz 3,5); - enoksaparīna nātrija sāls ik pēc 12 stundām salīdzinājumā ar heparīnu (no -4,2 līdz 1,7).			

Būtiskas asiņošanas biežums enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā grupā bija 1,7%, enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1,0 mg/kg) divreiz dienā grupā — 1,3%, bet heparīna grupā — 2,1%.

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstoša ārstēšana un recidīvu profilakse pacientiem ar aktīvu vēzi

Klīniskajos pētījumos ar ierobežotu pacientu skaitu recidivējošas venozās trombembolijas (VTE) biežuma rādītāji pacientiem, kuri tika ārstēti ar enoksaparīnu vienu vai divas reizes dienā 3 līdz 6 mēnešus, un pacientiem, kuri saņēma varfarīnu, ir salīdzināmi.

Efektivitāte reālās dzīves apstākļos tika novērtēta 4451 pacienta grupā ar simptomātisku VTE un aktīvu vēzi no daudznacionālā VTE un citu trombotisku stāvokļu pacientu reģistra RIETE. 3526 pacienti saņēma subkutāni enoksaparīnu līdz 6 mēnešiem, bet 925 pacienti saņēma subkutāni tinzaparīnu vai dalteparīnu. No 3526 pacientiem, kuri tika ārstēti ar enoksaparīnu, 891 pacients saņēma 1,5 mg/kg vienu reizi dienā kā sākotnējo terapiju, ārstēšanu turpinot 6 mēnešus (tikai vienu reizi dienā), 1854 pacienti saņēma sākotnēji 1,0 mg/kg divas reizes dienā, ārstēšanu turpinot 6 mēnešus, (tikai divas reizes dienā), un 687 pacienti kā sākotnējo terapiju saņēma 1,0 mg/kg divas reizes dienā, kam sekoja turpmāka ārstēšana 6 mēnešus ar 1,5 mg/kg vienu reizi dienā (divas reizes dienā - vienu reizi dienā). Vidējais ārstēšanas ilgums un mediāna līdz ārstēšanās shēmas maiņai bija attiecīgi 17 dienas un 8 dienas. Starp abām grupām nebija būtisku atšķirību attiecībā uz VTE recidīvu biežumu (skatīt tabulu), pie kam enoksaparīns atbilst iepriekš noteiktajam efektivitātes kritērijam 1,5 (HR koriģēts ar attiecīgiem kovariātiem 0,817, 95% TI: 0,499-1,336). Starp abām grupām nebija statistiski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz lielas asiņošanas (letālas vai bez letāla iznākuma) un nāves (jebkādu iemeslu dēļ) relatīvo risku (skatīt tabulu).

Tabula. Efektivitātes un drošuma rezultāti RIETECAT pētījumā

Rezultāts	Enoksaparīns n=3526	Cits LMWH n=925	Pielāgotas bīstamības koeficienti –
-----------	------------------------	--------------------	--

			enoksaparīns/cits LMWH [95% ticamības intervāls]
VTE recidīvs	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Liela asiņošana	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Neliela asiņošana	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Letālie gadījumi	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Tālāk ir sniegts pārskats par pacientu, kuri ir pabeiguši 6 mēnešu ārstēšanās kursu, rezultātiem katrā ārstēšanas shēmā, kas izmantota RIETECAT pētījumā:

Tabula. 6 mēnešu rezultāti pacientiem, kuri pabeidza 6 mēnešu ārstēšanās kursu dažādās shēmās

Rezultāts N (%) (95% TI)	Enoksap arīns visās shēmās	Enoksap arīns visās shēmās					ES atļauti LMWH
		Enoksap arīns 1x dienā	Enoksap arīns 2x dienā	Enoksap arīns 2x-1x dienā	Enoksap arīns 1x-2x dienā	Enoksap arīns Vairāk nekā viena maiņa	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE recidīvs	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%)
Liela asiņošana (letāla un bez letāla iznākuma)	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%)
Neliela asiņošana ar klīnisku nozīmi	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%)
Nāve jebkādu iemeslu dēļ	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%)
Letāla PE vai ar asiņošanu saistīta nāve	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 dati ar 95% TI

Nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma ārstēšana

Liela daudzcentru pētījumā 3171 pacients, kas bija iesaistīts pētījumā nestabilas stenokardijas vai miokarda infarkta bez Q zoba akūtā fāzē, tika randomizēts, lai kopā ar acetilsalicilskābi (no 100 līdz 325 mg dienā) saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli devā 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, vai nefrakcionētu heparīnu i.v. ik pēc 12 stundām, pielāgojot terapiju atkarībā no aPTL. Pacienti vajadzēja būt ārstētiem slimnīcā vismaz 2 un ne vairāk kā 8 dienas līdz klīniskā stāvokļa stabilizēšanai, revaskularizācijas procedūrām vai izrakstīšanai no slimnīcas. Pacienti bija jānovēro līdz 30 dienu garumā. Salīdzinot ar heparīnu, enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja kombinēto stenokardijas, miokarda infarkta un nāves sastopamību: 14. dienā tas bija samazinājies no 19,8 līdz 16,6% (relatīvā riska samazinājums par 16,2%). Šāds kombinētās sastopamības samazinājums bija saglabājies arī pēc 30 dienām (no 23,3 līdz 19,8%; relatīvā riska samazinājums par 15%).

Nebija būtisku atšķirību, vērtējot būtisku asiņošanu, lai gan asiņošana s.c. injekcijas vietā bija biežāka.

Akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 20 479 pacienti ar STEMI, kas bija piemēroti fibrinolītiskās terapijas saņemšanai, tika randomizēti, lai saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli vienā 3000 SV (30 mg) i.v. bolus injekcijā apvienojumā ar 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. devu, pēc tam ik pēc 12 stundām ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. injekcijas veidā, vai i.v. nefrakcionētu heparīnu, kas pielāgots aPTL, 48 stundu garumā. Visi pacienti vismaz 30 dienu garumā tika ārstēti arī ar acetilsalicilskābi.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem no 75 gadu vecuma enoksaparīna nātrija sāls dozēšanas stratēģija tika pielāgota. Enoksaparīna nātrija sāls s.c. injekcijas veica līdz pacienta izrakstīšanai no slimnīcas vai maksimāli astoņu dienu garumā (kas ir agrāk).

4716 pacientiem veica perkutānu koronāro intervenci ar antitrombotisku terapiju, lietojot maskētas pētāmās zāles. Tāpēc enoksaparīna nātrija sāls grupas pacientiem PCI veica, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (nemainot zāles) un izmantojot iepriekšējos pētījumos aprobēto shēmu, tas ir, nelietojot papildu devas, ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi mazāk nekā 8 stundas pirms balona piepūšanas, vai i.v. bolus injekcijas veidā ievadot 30 SV/kg (0,3 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls, ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Enoksaparīna nātrija sāls, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, būtiski samazināja primārā mērķa kritērija, kas bija kombinēts un ietvēra nāvi jebkāda cēloņa dēļ vai atkārtotu miokarda infarktu pirmo 30 dienu laikā pēc randomizācijas, sastopamību [9,9 procenti enoksaparīna nātrija sāls grupā un 12,0 procenti nefrakcionētā heparīna grupā]; relatīvā riska samazinājums bija 17 procenti ($p<0,001$). Ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli priekšrocības, par ko liecina vairāki efektivitātes raksturlielumi, parādījās pēc 48 stundām, kad bija vērojama atkārtota miokarda infarkta relatīvā riska samazināšanās par 35%, salīdzinot ar nefrakcionētā heparīna terapiju ($p<0,001$).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primāro mērķa kritēriju bija nemainīga visās nozīmīgākajās apakšgrupās, arī dalot pacientus pēc vecuma, dzimuma, infarkta lokalizācijas, diabēta anamnēzē, iepriekš bijuša miokarda infarkta, lietotā fibrinolītiskā līdzekļa veida un laika līdz ārstēšanai ar pētāmajām zālēm.

Ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, bija būtiska terapeitiska priekšrocība pacientiem, kuriem 30 dienu laikā pēc randomizācijas veica perkutānu koronāro intervenci (relatīvā riska samazinājums par 23 procentiem), vai pacientiem, kuri saņēma terapeitisku ārstēšanu (relatīvā riska samazinājums par 15 procentiem, attiecībā uz mijiedarbību $p=0,27$).

30 dienu saliktais mērķa kritērijs, kas ietvēra nāvi, atkārtotu miokarda infarktu vai intrakraniālu asiņošanu (tīrā klīniskā ieguvuma raksturlielums) enoksaparīna nātrija sāls grupā radās būtiski retāk (10,1%; $p<0,0001$) nekā heparīna grupā (12,2%), kas atbilst relatīvā riska samazinājumam par 17% par labu ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli.

Būtiskas asiņošanas sastopamība pēc 30 dienām enoksaparīna nātrija sāls grupā bija būtiski lielāka (2,1%; $p<0,0001$) nekā heparīna grupā (1,4%). Enoksaparīna nātrija sāls grupā bija lielāka gastrointestinālas asiņošanas sastopamība (0,5%) nekā heparīna grupā (0,1%), bet intrakraniālas asiņošanas sastopamība abās grupās bija līdzīga (0,8% enoksaparīna nātrija sāls grupā un 0,7% heparīna grupā).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primārajiem vērtētajiem raksturlielumiem, kas tika novērota pirmo 30 dienu laikā, saglabājās 12 mēnešus ilgā novērošanas periodā.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz literatūras datiem, enoksaparīna nātrija sāls lietošana 4000 SV (40 mg) devā pacientiem ar cirozi (B-C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir droša un efektīvi novērš portālo vēnu trombozi. Jāņem vērā, ka literatūras pētījumiem var būt ierobežojumi. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, jo šiem pacientiem ir palielināta asiņošanas iespējamība (skatīt 4.4. apakšpunktu), un oficiāli devas noteikšanas pētījumi pacientiem ar cirozi (A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav veikti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārējais raksturojums

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskie raksturlielumi pētīti galvenokārt attiecībā uz plazmas anti-Xa aktivitātes laiku un arī attiecībā uz anti-IIa aktivitāti, lietojot ieteiktās devas, pēc vienreizējas un atkārtotas s.c. ievadīšanas un pēc vienreizējas i.v. ievadīšanas. Kvantitatīvi anti-Xa un anti-IIa farmakokinētisko aktivitāti noteica, izmantojot validētas amidolītiskās metodes.

Uzsūkšanās

Enoksaparīna nātrija sāls absolūtā biopieejamība pēc s.c. injekcijas, ņemot vērā anti-Xa aktivitāti, ir tuvu 100%.

Var izmantot atšķirīgas devas un zāļu formas, kā arī dozēšanas shēmas.

Vidējā maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā vērojama 3 līdz 5 stundas pēc s.c. injekcijas un atbilst aptuveni 0,2, 0,4, 1,0 un 1,3 anti-Xa SV/ml pēc tam, kad vienreizējas s.c. injekcijas veidā ievadīta attiecīgi 2000 SV, 4000 SV, 100 SV/kg vai 150 SV/kg deva (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg vai 1,5 mg/kg).

3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcija, pēc kuras tūlīt sāka lietot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, izraisīja sākotnējo maksimālo anti-Xa aktivitātes līmeni 1,16 SV/ml ($n=16$) un vidējo iedarbību, kas atbilst 88% no iedarbības līdzsvara koncentrācijā. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā ārstēšanas dienā.

Pēc 4000 SV (40 mg) atkārtotas s.c. ievadīšanas vienreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem vienreiz dienā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā dienā, un vidējā iedarbība ir par aptuveni 15% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas. Pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas s.c. ievadīšanas divreiz dienā līdzsvara fāze tiek sasniegta laikā no 3. līdz 4. dienai, un vidējā iedarbība ir aptuveni par 65% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas lietošanas, bet vidējā maksimālā un zemākā anti-Xa aktivitāte ir attiecīgi aptuveni 1,2 un 0,52 SV/ml.

Injekcijas tilpums un devas koncentrācija 100-200 mg/ml robežās neietekmē farmakokinētiskos raksturlielumus veseliem brīvprātīgajiem.

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika ieteicamo devu diapazonā šķiet lineāra.

Mainība vienam pacientiem un starp pacientiem ir zema. Pēc atkārtotas s.c. ievadīšanas zāles neuzkrājas.

Anti-IIa aktivitāte plazmā pēc s.c. ievadīšanas ir aptuveni desmit reižu mazāka nekā anti-Xa aktivitāte. Vidējo maksimālo anti-IIa aktivitāti novēro aptuveni 3 - 4 stundas pēc s.c. injekcijas, un pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas divreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas vienreiz dienā tā ir attiecīgi 0,13 SV/ml un 0,19 SV/ml.

Izkliede

Enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitātes izkļedes tilpums ir aptuveni 4,3 litri, un tas ir gandrīz tāds pats kā asiņu tilpums.

Biotransformācija

Enoksaparīna nātrija sāls galvenokārt metabolizējas aknās, desulfurējoties un/vai depolimerizējoties līdz savienojumiem ar mazāku molmasu un daudz mazāku bioloģisko aktivitāti.

Eliminācija

Enoksaparīna nātrija sāls irviela, kurai raksturīgs zems klīrenss: vidējais anti-Xa plazmas klīrenss pēc 6 stundas ilgas i.v. infūzijas, kurā ievadīta deva 150 SV/kg (1,5 mg/kg), ir 0,74 l/h.

Eliminācija notiek vienā fāzē, un eliminācijas pusperiods pēc vienas s.c. devas ir aptuveni 5 stundas, bet pēc atkārtotām s.c. devām tas ir aptuveni līdz 7 stundām.

Aktīvo fragmentu renālais klīrenss veido aptuveni 10% no ievadītās devas, bet kopējā aktīvo un neaktīvo fragmentu izvadīšana caur nierēm — 40% no devas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, enoksaparīna nātrija sāls kinētikas raksturlielumi gados vecākiem cilvēkiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem cilvēkiem neatšķiras, ja vien ir normāli nieru darbības rādītāji. Tomēr, tā kā ir zināms, ka līdz ar vecumu pavājinās nieru darbība, gados vecākiem pacientiem var būt samazināta enoksaparīna nātrija sāls eliminācija (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar progresējušu cirozi, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā, lielāks aknu darbības traucējumu smagums (vērtējot pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bija saistīts ar mazāku maksimālo anti-Xa aktivitāti. Šāds samazinājums galvenokārt bija saistīts ar samazinātu ATIII koncentrāciju, kas rodas sekundāri samazinātai ATIII sintēzei pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Līdzsvara koncentrācijā novērota lineāra sakarība starp anti-Xa plazmas klīrensu un kreatinīna klīrensu, kas liecina par samazinātu enoksaparīna nātrija sāls klīrensu pacientiem ar pavājinātu nieru darbību. Anti-Xa aktivitāte, par ko liecina zemlīknes laukums (AUC), līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas s.c. ievadīšanas vieglu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 30–50 ml) ir nedaudz palielināta. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) AUC līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas s.c. ievadīšanas ir būtiski — vidēji par 65% — lielāks (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Hemodialīze

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika pēc vienreizējas 25 SV, 50 SV vai 100 SV/kg devas i.v. ievadīšanas (0,25, 0,50 vai 1,0 mg/kg) izrādījās līdzīga kā kontroles populācijā, lai gan AUC bija divreiz lielāks nekā kontroles grupā.

Ķermeņa masa

Pēc atkārtotas s.c. ievadīšanas 150 SV/kg (1,5 mg/kg) devā anti-Xa aktivitātes vidējais AUC līdzsvara koncentrācijā veseliem brīvprātīgajiem ar aptaukošanos (KMI 30–48 kg/m²) ir nedaudz lielāks nekā kontroles grupas dalībniekiem, kuriem nav aptaukošanās, taču maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā nav palielināta. Pacientiem ar aptaukošanos ir mazāks ķermeņa masai pielāgotais klīrenss, ievadot s.c.

Kad devas tika ievadītas, nekoriģējot pēc ķermeņa masas, atklājās, ka pēc vienas s.c. ievadīšanas 4000 SV (40 mg) devas anti-Xa iedarbība sievietēm ar nelielu svaru (<45 kg) ir par 52% spēcīgāka, bet vīriešiem ar nelielu svaru (<57 kg) — par 27% spēcīgāka nekā kontroles grupas personām ar normālu ķermeņa masu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Lietojot vienlaicīgi, nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp enoksaparīna nātrija sāli un trombolītiskajiem līdzekļiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Izņemot enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta iedarbību, citas nelabvēlīgas reakcijas, lietojot 15 mg/kg dienā 13 nedēļas ilgos s.c. toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem un 10 mg/kg dienā 26 nedēļas ilgos s.c. un i.v. toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem, nekonstatēja.

In vitro pārbaudēs, tai skaitā Eimsa testā un peļu limfomas šūnu mutāciju veicināšanas testā, enoksaparīna nātrija sālij nav konstatēta mutagēna aktivitāte; *in vitro* pārbaudēs, veicot cilvēka limfocītu hromosomu aberāciju testu, un *in vivo* pārbaudēs, veicot žurku kaulu smadzeņu hromosomu aberāciju testu, šīm zālēm nav konstatēta klastogēna aktivitāte.

Grūsnām žurku un trušu matītēm veiktajos pētījumos, lietojot s.c. enoksaparīna nātrija sāls devas līdz 30 mg/kg dienā, nekonstatēja pierādījumus par teratogēnu ietekmi vai fetotoksicitāti. Konstatēts, ka enoksaparīna nātrija sāls neietekmē žurku tēviņu vai mātišu fertilitāti vai reproduktivitāti, s.c. ievadot līdz 20 mg/kg lielas dienas devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

s.c. injekcija

Nedrīkst jaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

i.v. (bolus) injekcija tikai akūta STEMI indikācijai

Enoksaparīna nātrija sāli var droši ievadīt ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pilnšļirce

3 gadi

Ar nātrija hlorīdu 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām atšķaidīts zāles

8 stundas

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,6 ml šķīdums:

- caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces graduētā cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un oranžu polipropilēna virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar adatas aizsargu vai manuāls adatas aizsargs; vai
- caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces graduētā cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un balts polikarbonāta virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar UltraSafe Passive adatas aizsargu.

Iepakojumi pa:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 un 50 pilnšļircēm
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 un 50 pilnšļircēm ar adatas aizsarga
- 6, 10, 12, 20, 24 un 50 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu
- 2 un 10 pilnšļircēm ar UltraSafe Passive adatas aizsarga

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

NORĀDĪJUMI PAR RĪKOŠANOS: PILNŠĻIRCE

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci bez adatas aizsarga

Ja spējat injicēt sev šo zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šo zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliedzinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

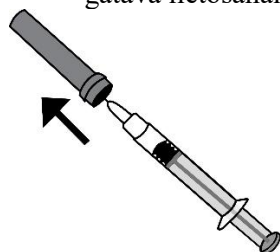
Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliedzinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

- 5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

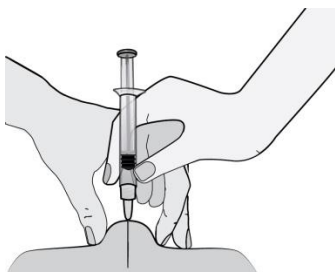


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

- 6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.
- 9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā.



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 10) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci ar adatas aizsargu

Jūsu pilnšļircei ir pievienots adatas aizsargs, lai aizsargātu Jūs pret savainošanu ar adatu. Ja spējat injicēt sev zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas zāļu izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

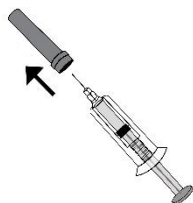
Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāzamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

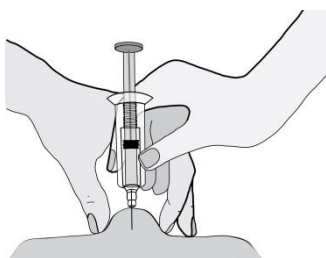


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

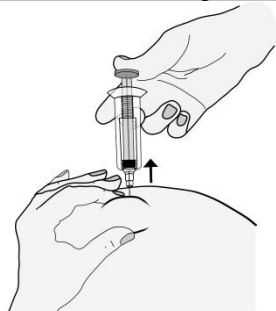
Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

10) Spēcīgi uzspiediet uz šļirces virzuļa. Adatas plastikāta aizsargierīce, kam ir cilindra forma, automātiski uzbīdīsies virsū adatai, to pilnībā nosedzot.

"CLICK"



- 11) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci ar UltraSafe Passive adatas aizsargu

Jūsu pilnšļircei ir pievienots UltraSafe Passive adatas aizsargs, lai aizsargātu Jūs pret savainošanos ar adatu. Ja spējat injicēt sev zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

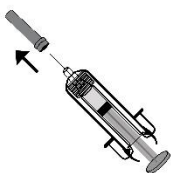
Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

- 5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

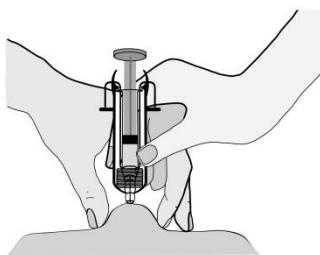


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

- 6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

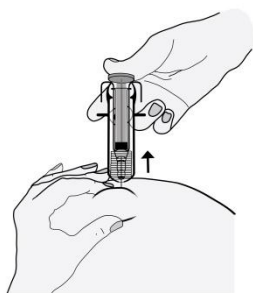
Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 10) Atlaidiet virzuli un ļaujiet šļircei virzīties augšup, līdz visa adata ir aizsargāta un nofiksējas.



- 11) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci ar manuāli aktivizētu adatas aizsargu

Jūsu pilnšļircei ir pievienots adatas aizsargs, lai aizsargātu Jūs pret savainošanu ar adatu.

Ja spējat injicēt sev zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

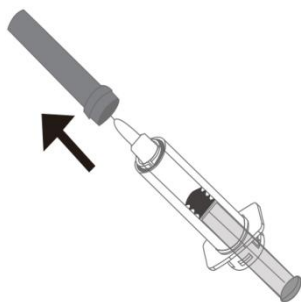
Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāzamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

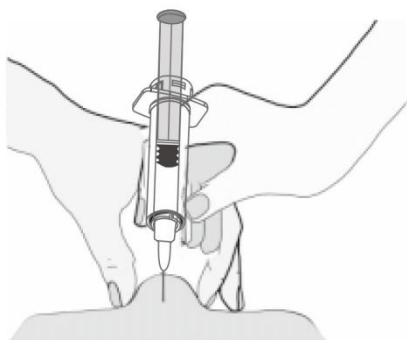


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



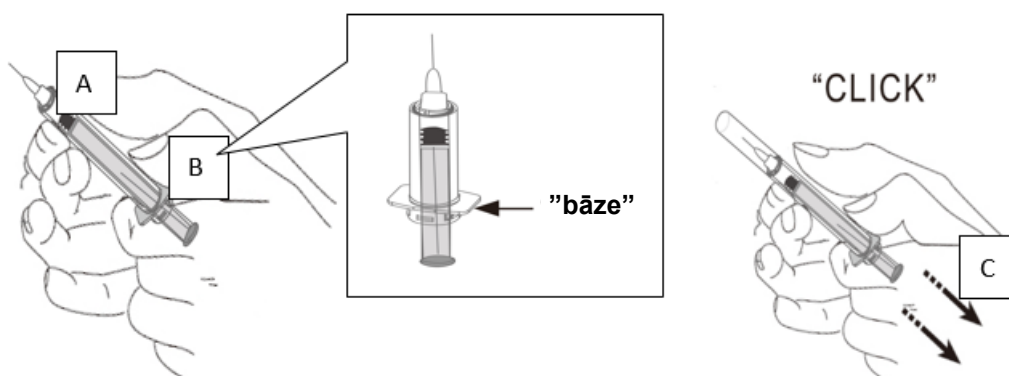
8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

10) Ar vienu roku stingri turiet šļirces cilindru (A). Ar otru roku turiet pamatni, šļirces “spārnus” (B) un pavelciet pamatni, līdz atskan klikšķa skaņa (C). Tagad lietotā adata ir pilnībā aizsargāta.



11) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdama
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 15/09/2016
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 26/08/2021

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 8000 SV (80 mg)/0,8 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

10 000 SV/ml (100 mg/ml) šķīdums injekcijām

Katra pilnšļircē satur enoksaparīna nātrija sāli (*enoxaparinum natrium*) ar 8000 SV anti-Xa aktivitātes (atbilst 80 mg) 0,8 ml ūdens injekcijām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

Enoksaparīna nātrija sāls ir bioloģiskas izcelsmes viela, ko iegūst no cūku zarnu gļotādas iegūta heparīna benzilestera sārmainās depolimerizācijas ceļā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē (injekcija).

Dzidrs, bezkrāsains līdz bāli dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Inhixa indicēts pieaugušajiem:

- Venozas trombembolijas profilaksei vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem veic ortopēdiskas vai vispārējas ķirurģiskās operācijas, tai skaitā ļaundabīgo audzēju ķirurģiskās operācijas.
- Venozas trombembolijas profilaksei terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību (piem., akūtu sirds mazspēju, elpošanas nepietiekamību, smagām infekcijām vai reimatiskām slimībām) un ierobežotām pārvietošanās spējām, kuriem ir palielināts venozas trombembolijas risks.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšanai, izņemot PE, kad varētu būt nepieciešama trombolītiska terapija vai ķirurģiska ārstēšana.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstošai ārstēšanai un recidīvu profilaksei pacientiem ar aktīvu vēzi.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.
- Akūts koronārais sindroms:
 - nestabils stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (*Non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) ārstēšanai kombinācijā ar perorāli lietojamu acetilsalicilskābi;
 - akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) ārstēšanai, tai skaitā pacientiem, kuriem nepieciešama medicīniska funkciju regulācija, vai sekojošas perkutānas koronārās intervences (*percutaneous coronary intervention*, PCI) gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Venozas trombembolijas profilakse vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem

Individuālo trombembolijas risku pacientiem var noteikt, izmantojot validētu riska stratificēšanas modeli.

- Pacientiem ar vidēju trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 2000 SV (20 mg) vienu reizi dienā subkutānas (s.c.) injekcijas veidā. Vidēja riska ķirurģisku operāciju gadījumā pierādīts, ka pirmsoperācijas periodā sāka enoksaparīna nātrija sāls lietošana (2 stundas pirms ķirurģiskas operācijas) 2000 SV (20 mg) devā ir efektīva un droša. Vidēja riska pacientiem enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina vismaz 7-10 dienas neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Profilakse jāturpina, līdz pacientam vairs nav būtiski samazināts kustīgums.
- Pacientiem ar augstu trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā s.c. injekcijas veidā; terapiju vēlams sākt 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas. Ja enoksaparīna nātrija sāls profilaktisku lietošanu nepieciešams sākt agrāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas (piem., augsta riska grupas pacientiem, kuri gaida uz plānveida ortopēdisku ķirurģisko operāciju), pēdējā injekcija jāievada ne vēlāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas, un šo zāļu lietošana jāatsāk 12 stundas pēc operācijas.
 - Pacientiem, kuriem veic apjomīgas ortopēdiskas ķirurģiskās operācijas, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 5 nedēļu garumā.
 - Pacientiem ar augstu venozas trombembolijas (VTE) risku, kuriem veic vēdera dobuma vai iegurņa ķirurģisku operāciju ļaundabīga audzēja dēļ, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 4 nedēļu garumā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem

Enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā s.c. injekcijas veidā. Enoksaparīna nātrija sāls lietošanu ordinē vismaz uz 6 līdz 14 dienām neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Ieguvums no ārstēšanas, kuras ilgums pārsniedz 14 dienas, nav pierādīts.

DzVT un PE ārstēšana

Enoksaparīna nātrija sāli var ievadīt s.c., vai nu vienu reizi dienā injicējot 150 SV/kg (1,5 mg/kg), vai divas reizes dienā injicējot pa 100 SV/kg (1 mg/kg).

Shēma jāizvēlas ārstam, pamatojoties uz individuālu novērtējumu un ņemot vērā arī trombembolijas riska un asiņošanas riska novērtējumu. Shēma, kad lieto 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienu reizi dienā, jāizmanto pacientiem bez komplikācijām un ar zemu VTE atkārtotās risku. Shēma, kad lieto 100 SV/kg (1 mg/kg) divas reizes dienā, jāizmanto visiem pārējiem pacientiem, piemēram, pacientiem, kuriem ir aptaukošanās, simptomātiska PE, vēzis, atkārtota VTE vai proksimāla (*vena iliaca*) tromboze.

Ārstēšanu ar enoksaparīna nātrija sāli ordinē vidēji uz 10 dienām. Kad tas ir atbilstoši, jāsāk perorālo antikoagulantu terapija (skatīt “Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli uz perorālajiem antikoagulantiem” 4.2. apakšpunkta beigās).

Veicot dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstošu ārstēšanu un recidīvu profilaksi pacientiem ar aktīvu vēzi, ārstiem ir rūpīgi jāizvērtē pacienta individuālais trombembolijas un asiņošanas risks.

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg), ko ievada divas reizes dienā subkutānas injekcijas veidā 5 līdz 10 dienas, kam seko 150 SV/kg (1,5 mg/kg) reizi dienā subkutānas injekcijas veidā līdz 6 mēnešiem. Nepārtrauktas antikoagulantu terapijas ieguvums ir atkārtoti jāizvērtē pēc 6 mēnešu ilga ārstēšanas perioda.

Trombu veidošanās profilakse hemodialīzes laikā

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls.

Pacientiem ar augstu asiņošanas risku deva jāsamazina līdz 50 SV/kg (0,5 mg/kg), ja ir pieeja diviem asinsvadiem, vai līdz 75 SV/kg (0,75 mg/kg), ja ir pieeja vienam asinsvadam.

Hemodialīzes laikā enoksaparīna nātrija sāls jāievada arteriālās līnijas kontūrā dialīzes sesijas sākumā. Šādai devai parasti ir pietiekams efekts 4 stundu sesijai, tomēr, ja konstatē fibrīna gredzenus, piemēram, pēc ilgākas sesijas nekā parasti, var lietot papildu devu no 50 SV līdz 100 SV/kg (no 0,5 līdz 1 mg/kg).

Dati par pacientiem, kuriem enoksaparīna nātrija sāli lieto profilaksei vai ārstēšanai un hemodialīzes sesiju laikā, nav pieejami.

Akūts koronārais sindroms: nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšana un akūta STEMI ārstēšana

- Nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām s.c. injekcijas veidā kombinācijā ar antiagregantu. Terapijas ilgumam jābūt vismaz 2 dienas, un tā jāturpina, līdz klīniskais stāvoklis stabilizējies. Parasti ārstēšanas ilgums ir no 2 līdz 8 dienām. Neatkarīgi no ārstēšanas stratēģijas visiem pacientiem, kuriem nav kontrindikāciju, ieteicams lietot acetilsalicilskābi sākotnējā perorālajā piesātinošajā devā 150–300 mg (pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši acetilsalicilskābi) un uzturošajā devā 75–325 mg dienā ilgtermiņā.
- Akūta STEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza (i.v.) bolus deva 3000 SV (30 mg) plus 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. deva, pēc tam ik pēc 12 stundām s.c. ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg; katrā no pirmajām divām s.c. devām maksimāli 10 000 SV (100 mg)). Ja vien nav kontrindikāciju, vienlaicīgi jālieto atbilstoša antiagregantu terapija, piemēram, acetilsalicilskābe perorāli (no 75 mg līdz 325 mg vienu reizi dienā). Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 8 dienas vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas, atkarībā no tā, kas notiek agrāk. Lietojot kopā ar trombolītisku līdzekli (fibrīnspecifisku vai ne-fibrīnspecifisku), enoksaparīna nātrija sāls jālieto 15 minūtes pirms un 30 minūtes pēc fibrinolītiskās terapijas sākuma.
 - Informāciju par devu pacientiem, kuru vecums ir ≤ 75 gadi, skatīt sadaļā “Gados vecāki cilvēki”.
 - Ja pacientiem, kuriem veic PKI, pēdējā s.c. enoksaparīna nātrija sāls deva ievadīta mazāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, papildu devas nav nepieciešamas. Ja pēdējā s.c. deva ievadīta vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, jāievada enoksaparīna nātrija sāls i.v. bolus deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg).

Īpašās pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte pediatriskajā populācijā nav pierādīta.

Gados vecāki cilvēki

Nevienas indikācijas gadījumā, izņemot STEMI, gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāsamazina, ja vien nav nieru darbības traucējumu (skatīt tālāk “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktu). Akūta STEMI ārstēšanai gados vecākiem pacientiem no ≤ 75 gadu vecuma nedrīkst izmantot sākotnējo i.v. bolus devu. Jāsāk ar 75 SV/kg (0,75 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām (maksimāli 75 SV (75 mg) katrā no tikai pirmajām divām s.c. devām, pēc tam pārējās lietošanas reizēs lietojot pa 75 SV/kg (0,75 mg/kg) s.c.). Informāciju par devu gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem skatīt turpmāk zem virsraksta “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Pieejamie dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu), un šiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)

Smagi nieru darbības traucējumi

Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Devu tabula pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $[15-30]$ ml/min):

Indikācija	Dozēšanas shēma
Venozas trombembolijas profilakse	2000 SV (20 mg) s.c. reizi dienā

DzVT un PE ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Akūta STEMI ārstēšana (pacientiem vecumā līdz 75 gadiem)	1 x 3000 SV (30 mg) i.v. <i>bolus</i> injekcija plus 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. ik pēc 24 stundām
Akūta STEMI ārstēšana (pacientiem pēc 75 gadu vecuma)	Bez sākotnējas i.v. <i>bolus</i> injekcijas, 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. ik pēc 24 stundām

Ieteicamie devas pielāgojumi neattiecas uz hemodialīzes indikāciju.

Vidēji smagi un viegli nieru darbības traucējumi

Lai gan nav ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min), ieteicama rūpīga klīniska novērošana.

Lietošanas veids

Inhixa nav indicēts intramuskulārai lietošanai, un to nedrīkst ievadīt šādā veidā.

Venozas trombembolijas profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas, DzVT un PE ārstēšanai, ilgstošai DzVT un PE ārstēšanai pacientiem ar aktīvu vēzi, nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāli jāievada s.c. injekciju veidā.

- Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu i.v. *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko s.c. injekcija.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā ieteicams ievadīt, izmantojot dialīzes kontūra arteriālo līniju.

Vienreizējai lietošanai paredzētā pilnšļirce ir gatava tūlītējai lietošanai.

Izmantojot ampulas vai vairākdevu flakonus, ieteicams izmantot tuberkulīna vai ekvivalentu šļirci, lai nodrošinātu atbilstošu zāļu tilpuma paņemšanu.

S.c. injekcijas tehnika

Injekciju vēlams veikt, pacientam atrodoties guļus stāvoklī. Enoksaparīna nātrija sāli ievada dziļas s.c. injekcijas veidā.

Izmantojot pilnšļirci, pirms injekcijas no šļirci nedrīkst izspiest gaisa pūslīti, lai izvairītos no zāļu zuduma. Ja, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, jāpielāgo injicējama zāļu daudzums, jāizmanto graduētās pilnšļirci, lai sasniegtu vajadzīgo tilpumu, pirms injekcijas likvidējot lieko daudzumu. Lūdzam ņemt vērā, ka dažos gadījumos precīza deva nav iespējama šļirci mērietaļu dēļ, un tādā gadījumā tilpums jānoapaļo līdz tuvākajai iedaļai.

Zāles pārmaiņus jāievada anterolaterāli vai posterolaterāli vēdera sienā kreisajā un labajā pusē.

Adata visā garumā vertikāli jāievada ādas krokā, kas tiek saudzīgi turēta starp īkšķi un rādītājpirkstu. Ādas kroku nedrīkst atlaist, kamēr injekcija nav pabeigta. Pēc ievadīšanas injekcijas vietu nedrīkst berzēt.

Piezīme par pilnšļircēm ar automātisko drošības sistēmu: injekcijas beigās sāk darboties drošības sistēma (skatīt norādījumus 6.6. apakšpunktā).

Ja pacients zāles ievada patstāvīgi, viņam jāievēro instrukcijas, kas sniegtas šo zāļu iepakojumam pievienotajā pacientiem paredzētajā lietošanas instrukcijā.

I.v. (bolus) injekcija (tikai akūta STEMI indikācijai)

Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu i.v. *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko s.c. injekcija.

I.v. injekcijai var izmantot vai nu vairākdevu flakonu, vai pilnšļirci.

Enoksaparīna nātrijs jāievada caur i.v. līniju. To nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm. Lai izvairītos no enoksaparīna nātrijs iespējamās sajaukšanas ar citām zālēm, izvēlēta i.v. pieeja pirms un pēc enoksaparīna nātrijs i.v. *bolus* ievadīšanas jāizskalo ar pietiekamu daudzumu nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma vai 5% glikozes šķīduma ūdenī injekcijām, lai attīrītu zāļu ievadīšanas pieslēgvietu. Enoksaparīna nātrijs sāli drīkst droši ievadīt kopā ar parastu nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām.

Sākotnējā 3000 SV (30 mg) bolus injekcija

Sākotnējai 3000 SV (30 mg) *bolus* injekcijai, izmantojot graduētu enoksaparīna nātrijs pilnšļirci, izvadiet lieko šķidrumu, lai šļircē paliktu tikai 3000 SV (30 mg). 3000 SV (30 mg) devu tad var ievadīt tieši i.v. līnijā.

Papildu bolus injekcija PCI gadījumā, kad pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas

Pacientiem, kuriem veic PCI, jāievada papildu i.v. *bolus* deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg), ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Lai precīzi injicētu nelielu šķidruma tilpumu, zāles ieteicams atšķaidīt līdz 300 SV/mL (3 mg/ml).

Lai iegūtu šķīdumu ar koncentrāciju 300 SV/ml (3 mg/ml), izmantojot 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrijs pilnšļirci, ieteicams lietot 50 ml infūziju maisu (t.i., izmantojot vai nu nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām), rīkojoties šādi: ar šļirci paņemiet no infūziju maisa 30 ml un likvidējiet šo šķidrumu. Pie maisā atlikušajiem 20 ml injicējiet visu 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrijs pilnšļirces saturu. Uzmanīgi sajauciet maisa saturu. Paņemiet ar šļirci nepieciešamo atšķaidītā šķīduma daudzumu ievadīšanai i.v. līnijā.

Pēc atšķaidīšanas injicējamo tilpumu var aprēķināt, izmantojot formulu [atšķaidītā šķīduma tilpums (ml) = pacienta ķermeņa masa (kg) x 0,1] vai izmantojot tālāk doto tabulu. Atšķaidījumu ieteicams sagatavot tieši pirms lietošanas.

Caur i.v. līniju injicējamais tilpums pēc atšķaidīšanas ar koncentrāciju 300 SV (3 mg)/ml

Ķermeņa masa	Nepieciešamā deva	Injicējamais tilpums
	30 SV/kg (0,3 mg/kg)	pēc atšķaidīšanas līdz galīgajai koncentrācijai 300 SV (3 mg)/ml
[kg]	SV	[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 arteriālajā līnijā

Zāles ievada caur dialīzes kontūra arteriālo līniju trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un perorālajiem antikoagulantiem

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un K vitamīna antagonistiem (KVA)

Klīniskā novērošana un laboratoriskie izmeklējumi [protrombīna laiks, ko izsaka kā starptautisko standartizēto koeficientu (*International Normalised Ratio*, INR)] jāintensificē, lai monitorētu KVA efektu.

Tā kā paiet laiks, pirms tiek sasniegts KVA maksimālais efekts, enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina, lietojot konstantu devu, kamēr vien tas ir nepieciešams, lai INR divās secīgās pārbaudēs paliktu attiecīgajai indikācijai vēlamajā terapeitiskajā diapazonā.

Pacientiem, kuri lieto KVA, KVA lietošana jāpārtrauc, un pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jālieto, kad INR vērtība ir nokritusies zem terapeitiskā diapazona.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un tiešas darbības perorālajiem antikoagulantiem (direct oral anticoagulants, DOAC)

Pacientiem, kuri lieto enoksaparīna nātrija sāli, enoksaparīna nātrija sāls lietošana jāpārtrauc un jāsāk lietot DOAC 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jālieto nākamā plānotā enoksaparīna nātrija sāls deva, vai saskaņā ar DOAC lietošanas norādījumiem.

Pacientiem, kuri lieto DOAC, pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jāievada laikā, kad būtu jālieto nākamā DOAC deva.

Lietošana spinālās/epidurālās anestēzijas vai lumbālās punkcijas apstākļos

Ja ārsts pieņem lēmumu veikt antikoagulāciju epidurālās vai spinālās anestēzijas vai analgēzijas vai lumbālās punkcijas kontekstā, neiraksiālu hematomu riska dēļ nepieciešama rūpīga neiroloģiskā novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- Profilaktiskās devās

Starp pēdējo profilaktiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 12 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara.

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida vismaz 12 stundas.

Pacienti, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 24 stundām.

Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) lietošanas sākšana 2 stundu laikā pirms operācijas nav savietojama ar neiraksiālu anestēziju.

- Terapeitiskās devās

Starp pēdējo terapeitiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 24 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida 24 stundas.

Pacienti, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 48 stundām.

Pacienti, kuriem šīs zāles lieto divreiz dienā (t.i., 75 SV/kg (0,75 mg/kg) divreiz dienā vai 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā), jāizlaiž enoksaparīna nātrija sāls otrā deva, lai tiktu nodrošināts pietiekams laiks pirms katetra ievietošanas vai izņemšanas.

Šajos laika punktos jāņem vērā ir nosakāma anti-Xa koncentrācija, un šāda nogaidīšana negarantē izvairīšanos no neiraksiālas hematomas.

Līdzīgi jāapsver iespēja nelietot enoksaparīna nātrija sāli vismaz 4 stundas pēc spinālās vai epidurālās punkcijas vai pēc katetra izņemšanas. Nogaidīšanai jābūt balstītai uz ieguvuma un riska novērtējumu, ņemot vērā gan trombozes risku, gan asiņošanas risku procedūras un pacienta riska faktoru kontekstā.

4.3. Kontrindikācijas

Enoksaparīna nātrija sāls ir kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret enoksaparīna nātrija sāli, heparīnu vai tā atvasinājumiem, tai skaitā citiem mazmolekulārajiem heparīniem (*low molecular weight heparins*, LMWH), vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- ar anamnēzē esošu imūnsistēmas mediētu heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT) pēdējo 100 dienu laikā vai cirkulējošu antivielu klātbūtni (skatīt arī 4.4. apakšpunktu);
- ar aktīvu klīniski nozīmīgu asiņošanu un stāvokļiem ar augstu asiņošanas risku, tai skaitā nesen pārciestu hemorāģisku insultu, gastrointestinālu čūlu, ļaundabīgu audzēju ar augstu asiņošanas risku, nesen pārciestu galvas smadzeņu, spinālu vai oftalmoloģisku operāciju, apstiprinātu barības vada vēnu varikozu vai aizdomām par to, arteriovenozām patoloģijām, asinsvadu aneirismām vai būtiskiem intraspināliem vai intracerebrāliem asinsvadu bojājumiem;
- kuriem veic spinālu vai epidurālu anestēziju, vai lokāli-reģionālu anestēziju, kad iepriekšējo 24 stundu laikā terapijā izmantots enoksaparīna nātrija sāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

LMWH ir bioloģiskas izcelsmes zāles. Lai uzlabotu bioloģisko zāles izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārēja informācija

Enoksaparīna nātrija sāli nedrīkst aizstāt (vienību pret vienību) ar citiem LMWH un otrādi. Šīm zālēm ir atšķirīgs ražošanas process, molmasa, specifiskā anti-Xa un anti-IIa aktivitāte, vienības, devas un klīniskā efektivitāte un drošums. Tas izraisa farmakokinētikas un ar to saistītās bioloģiskās aktivitātes

(piemēram, antitrombīna aktivitātes un mijiedarbības ar trombocītiem) atšķirības. Tādēļ nepieciešama īpaša vērība un norādījumu ievērošana par katru konkrēto zāļu lietošanu.

HIT anamnēzē (>100 dienu)

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem, kuriem anamnēzē pēdējo 100 dienu laikā ir imūnsistēmas mediēta HIT, vai cirkulējošu antiviēlu klātbūtnē, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Cirkulējošas antiviēlas var saglabāties vairākus gadus.

Enoksaparīna nātrija sāls īpaši piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē (>100 dienu) ir heparīna inducēta trombocitopēnija bez cirkulējošām antiviēlām. Lēmums lietot enoksaparīna nātrija sāli tādā gadījumā pieņemams tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas un pēc tam, kad izvērtētas iespējas izmantot alternatīvu terapiju bez heparīna (piemēram, danaparoīda nātrija sāli vai lepirudīnu).

Trombocītu skaita uzraudzība

Pacientiem, kuriem trombocītu skaits ir mazāks par 80 G/l, ārstēšanu ar antikoagulantiem var apsvērt tikai individuāli, un ir ieteicama rūpīga uzraudzība.

Antiviēlu mediētas HIT risks pastāv, arī lietojot LMWH. Ja rodas trombocitopēnija, tas parasti notiek laikā starp 5. un 21. dienu pēc enoksaparīna nātrija sāls terapijas uzsākšanas.

Lielāks HIT risks ir pacientiem pēc ķirurģiskām operācijām, galvenokārt pēc kardioķirurģiskām operācijām, un pacientiem, kuriem ir vēzis.

Tādēļ pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas sākšanas un pēc tam regulāri ārstēšanas laikā ieteicams noteikt trombocītu skaitu.

Ja ir klīniski simptomi, kas liecina par HIT (jebkāda jauna arteriālas un/vai venozas trombembolijas epizode, jebkāds sāpīgs ādas bojājums injekcijas vietā, jebkādas alerģiskas vai anafilaktoīdas reakcijas uz ārstēšanu), jānosaka trombocītu skaits. Pacientiem jābūt informētiem, ka var rasties šādi simptomi un ka tādā gadījumā viņiem jāinformē primārās aprūpes ārsts.

Praksē, ja novēro un apstiprina nozīmīgu trombocītu skaita samazināšanos (par 30 līdz 50% no sākotnējās vērtības), enoksaparīna nātrija sāls lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jāsāk lietot cita antikoagulanta terapija, kas nav heparīns.

Asiņošana

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, iespējama asiņošana jebkurā vietā. Ja rodas asiņošana, jānosaka asiņošanas vieta un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Enoksaparīna nātrija sāls, tāpat kā jebkura cita antikoagulanta terapija, piesardzīgi jālieto, ja ir palielināta asiņošanas iespējamība, piemēram, šādos gadījumos:

- hemostāzes traucējumi;
- peptiska čūla anamnēzē;
- nesen pārciests išēmisks insults;
- smaga arteriālā hipertensija;
- nesen pārciesta diabētiskā retinopātija;
- neiroloģiska vai oftalmoloģiska operācija;
- lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laboratoriskās analīzes

Lietojo devas, kas paredzētas venozas trombembolijas profilaksei, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē asiņošanas laiku un vispārējos asinsreces testus, kā arī trombocītu agregāciju vai fibrinogēna saistīšanos pie trombocītiem.

Lietojo lielākas devas, var palielināties aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTL) un aktivētais recēšanas laiks (ARL). aPTL un ARL palielināšanās lineāri nekorelē ar pieaugošo enoksaparīna nātrija sāls antitrombotisko aktivitāti, tāpēc tie nav piemēroti un droši raksturlielumi enoksaparīna nātrija sāls aktivitātes kontrolei.

Spinālā/epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija

24 stundu laikā pēc terapeitisku enoksaparīna nātrija sāls devu lietošanas nedrīkst veikt spinālo/epidurālo anestēziju vai lumbālo punkciju (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Ziņots par neiraksiālas hematomas gadījumiem, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar spinālo/epidurālo anestēziju vai spinālas punkcijas procedūrām, kā rezultātā tiek panākta ilgstoša vai paliekoša paralīze. Lietojot enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā vai mazākā devā, šie notikumi ir reti. Lielāks šādu notikumu risks ir tad, ja pēcoperācijas periodā izmanto epidurālus ilgkatetrus, vienlaicīgi lieto vēl citas zāles, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), ja veic traumatisku vai atkārtotu epidurālu vai spinālu punkciju vai pacientiem, kuriem anamnēzē ir mugurkaula ķirurģiskā operācija vai mugurkaula deformācija.

Lai mazinātu iespējamo asiņošanas risku, kas rodas, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar epidurālo vai spinālo anestēziju/analģēziju, jāņem vērā enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskās īpašības (skatīt 5.2. apakšpunktu). Epidurālā katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālo punkciju vislabāk veikt tad, kad enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta efekts ir zems, tomēr precīzs laiks, kādā katram pacientam tiek sasniegts pietiekams zems antikoagulanta efekts, nav zināms. Uz pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir no 15 līdz 30 ml minūtē, attiecināmi papildu apsvērumi, jo viņiem enoksaparīna nātrija sāls no organisma izvadās lēnāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja ārsts izlemj lietot antikoagulantu epidurālās vai spinālās anestēzijas/analģēzijas vai lumbālās punkcijas laikā, nepieciešama bieža uzraudzība, lai konstatētu jebkādas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomus, piemēram, sāpes muguras viduslīnijā, jušanas un kustību traucējumus (apakšējo ekstremitāšu nejutīgums vai vājums), zarnu un/vai urīnpūšļa disfunkcija. Pacienti jābrīdina, ka nekavējoties jāziņo par jebkuru no iepriekš minētajām pazīmēm vai simptomiem. Ja ir aizdomas par spinālas hematoma pazīmēm vai simptomiem, jāskatīta neatliekama diagnostika un ārstēšana, tai skaitā jāapsver muguras smadzeņu dekompresija, lai gan šāda ārstēšana var nenovērst vai nekoriģēt neiroloģiskas sekas.

Ādas nekroze/ādas asinsvadu iekaisums

Saistībā ar LMWH lietošanu ir ziņots par ādas nekrozi un ādas asinsvadu iekaisumu, un tādā gadījumā šo zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Perkutānas koronārās revaskularizācijas procedūras

Lai mazinātu asiņošanas risku pēc manipulācijām ar asinsvadiem nestabilas stenokardijas, NSTEMI un akūta STEMI ārstēšanas laikā, precīzi jāievēro ieteiktie intervāli starp enoksaparīna nātrija sāls injicētajām devām. Pēc PCI ir svarīgi panākt hemostāzi punkcijas vietā. Ja izmanto noslēgšanas ierīci, slūžu var izņemt nekavējoties. Ja izmanto manuālu kompresijas metodi, slūžu var izņemt 6 stundas pēc pēdējās i.v. vai s.c. enoksaparīna nātrija sāls injekcijas. Ja ārstēšana ar enoksaparīna nātrija sāli jāturpina, nākamā plānotā deva jāievada ne agrāk kā 6 līdz 8 stundas pēc slūžas izņemšanas. Jāvēro, vai procedūras vietā nav asiņošanas vai hematoma veidošanās pazīmju.

Akūts infekciozs endokardīts

Cerebrālas asiņošanas riska dēļ heparīnu parasti neiesaka lietot pacientiem ar akūtu infekciozu endokardītu. Ja tā lietošana uzskatāma par absolūti nepieciešamu, lēmums jāpieņem tikai pēc rūpīgas individuālas ieguvuma un riska izvērtēšanas.

Mehāniskas sirds vārstuļu protēzes

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Ziņots par atsevišķiem sirds vārstuļu protēžu trombozes gadījumiem pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Šo gadījumu izvērtēšanu ierobežo jaucējfaktori, tai skaitā blakusslimības, un nepietiekami klīniskie dati. Dažos no šiem gadījumiem tromboze radās grūtniecēm, un tā bija par iemeslu mātes un augļa nāvei.

Grūtnieces ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana trombu veidošanās profilaksei grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Klīniskajā pētījumā grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā) trombembolijas riska mazināšanai, 2 no 8 sievietēm izveidojās trombi, kas izraisīja vārstuļa blokādi un mātes un augļa nāvi. Ir saņemti atsevišķi pēcreģistrācijas ziņojumi par vārstuļu trombozi grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuras lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Grūtniecēm ar

mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm var būt lielāks trombembolijas risks.

Gados vecāki cilvēki

Lietojot profilaktisku devu, gados vecākiem cilvēkiem nav novērota palielināta nosliece uz asiņošanu. Lietojot terapeitisku devu, gados vecākiem pacientiem (īpaši pacientiem no astoņdesmit gadu vecuma) var būt palielināts asiņošanas komplikāciju risks. Pacientiem pēc 75 gadu vecuma, kuriem ārstē STEMI, ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība, un var apsvērt devas samazināšanu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem palielinās enoksaparīna nātrija sāls ietekme, kas palielina asiņošanas risku. Šiem pacientiem ieteicams veikt rūpīgu klīnisku uzraudzību, un var apsvērt bioloģisku uzraudzību, veicot anti-Xa aktivitātes mērījumu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15-30 ml/min) ieteicama terapeitiskās un profilaktiskās devas pielāgošana, jo ir būtiski palielināta enoksaparīna nātrija sāls ietekme (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min) nav.

Aknu darbības traucējumi

Palielinātas asiņošanas iespējamības dēļ enoksaparīna nātrija sāls piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi. Devas pielāgošana, pamatojoties uz anti-Xa līmeņa uzraudzību, pacientiem ar aknu cirozi nav uzticama un netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Neliela ķermeņa masa

Sievietēm ar nelielu ķermeņa masu (<45 kg) un vīriešiem ar nelielu ķermeņa masu (<57 kg), lietojot profilaktisku devu (nekorģējot atbilstoši ķermeņa masai), novērota enoksaparīna nātrija sāls ietekmes pastiprināšanās, kas var radīt palielinātu asiņošanas risku. Tāpēc šādiem pacientiem ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aptaukošanos

Pacientiem ar aptaukošanos ir lielāks trombembolijas risks. Profilaktisku devu drošums un efektivitāte pacientiem ar aptaukošanos ($\text{KMI} >30$ kg/m²) nav pilnībā noteikta, un nav vienprātības par devu pielāgošanu. Rūpīgi jāvēro, vai šādiem pacientiem nerodas trombembolijas pazīmes un simptomi.

Hiperkaliēmija

Heparīni var nomākt aldosterona sekrēciju virsnierēs, izraisot hiperkaliēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem ar cukura diabētu, hronisku nieru mazspēju vai esošu metabolisku acidozi, kā arī pacientiem, kuri lieto zāles, par kurām zināms, ka tās palielina kālija daudzumu organismā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Regulāri jānosaka kālija koncentrācija plazmā, it īpaši riska grupas pacientiem.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze

Par akūtu ģeneralizētu ekzantematozu pustulozi (AGEP) saistībā ar enoksaparīna lietošanu ir ziņots biežumā “nav zināmi”. Zāļu parakstīšanas brīdī pacientiem jāizstāsta par tās pazīmēm un simptomiem un jālūdz rūpīgi novērot ādas reakcijas. Ja parādās pazīmes un simptomi, kuri liecina par šādu reakciju, nekavējoties jāpārtrauc enoksaparīna lietošana un jāapsver alternatīva ārstēšanas metode (pēc vajadzības).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama:

Zāles, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas ir ieteicams pārtraukt lietot dažus līdzekļus, kas ietekmē hemostāzi, ja vien tie nav absolūti indicēti. Ja kombinācija ir indicēta, enoksaparīna nātrija sāls jālieto, nepieciešamības gadījumā nodrošinot rūpīgu klīnisko un laboratorisko uzraudzību. Tādas zāles ir, piemēram:

- sistēmiski salicilāti, acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās un NPL, tai skaitā ketorolaks;
- citi trombolītiskie līdzekļi (piemēram, alteplāze, reteplāze, streptokināze, tenekteplāze, urokināze) un antikoagulanti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība:

Šādas zāles vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli var lietot, ievērojot piesardzību:

- *Citas hemostāzi ietekmējošas zāles, piemēram:*
 - trombocītu agregācijas inhibitori, arī acetilsalicilskābe antiagreganta devā (kardioprotekcijai), klopidoģrels, tiklopidīns un glikoproteīna IIb/IIIa antagonisti, kas indicēti akūta koronārā sindroma ārstēšanai, – asiņošanas riska dēļ;
 - dekstrāns 40;
 - sistēmiskie glikokortikosteroīdi.
- *Zāles, kuras paaugstina kālija līmeni*

Zāles, kas paaugstina kālija līmeni serumā, drīkst lietot vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli, ja vien tiek nodrošināta rūpīga klīniskā un laboratoriskā uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Cilvēkiem nav pierādīts, ka enoksaparīns šķērsotu placentāro barjeru otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā. Informācija par pirmo trimestri nav pieejama. Pētījumos ar dzīvniekiem fetotoksicitātes vai teratogenitātes pazīmes nav konstatētas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka placentu enoksaparīns šķērso minimāli.

Enoksaparīna nātrija sāli grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja ārsts to uzskata par viennozīmīgi nepieciešamu.

Rūpīgi jāvēro, vai grūtniecēm, kuras lieto enoksaparīna nātrija sāli, nerodas asiņošana vai pārmērīga antikoagulācija, un viņas jābrīdina par asiņošanas risku. Kopumā dati liecina, ka nav pierādīts palielināts asiņošanas, trombocitopēnijas vai osteoporozes risks, salīdzinot ar sievietēm, kuras nav grūtnieces, izņemot risku grūtniecēm ar sirds vārstuļu protēzēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja ir plānota epidurālā anestēzija, pirms tās ieteicams atteikties no ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nemainīts enoksaparīns cilvēkam izdalās krūts pienā. Žurkām laktācijas periodā enoksaparīns vai tā metabolīti pienā nonāk ļoti nelielā daudzumā.

Enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās pēc perorālas lietošanas ir maz ticama. Inhixa var lietot laktācijas periodā.

Fertilitāte

Klīnisku datu par enoksaparīna nātrija sāls ietekmi uz fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta nekāda ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enoksaparīna nātrija sāls neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Enoksaparīna nātrija sāls vērtēts vairāk kā 15 000 pacientu, kuri lietojuši enoksaparīna nātrija sāli klīniskajos pētījumos. Tie ietvēra 1776 DzVT profilakses gadījumus pēc oetopēdiskas vai vēdera dobuma operācijas pacientiem ar trombembolisku komplikāciju risku, 1169 DzVT profilakses gadījumus pacientiem ar akūtu slimību un smagiem kustību ierobežojumiem, 559 DzVT ārstēšanas gadījumus ar PE vai bez tās, 1578 nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanas gadījumus un 10 176 akūta STEMI ārstēšanas gadījumus.

Enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma šajos klīniskajos pētījumos bija atkarīga no indikācijām. Enoksaparīna nātrija sāls deva dziļo vēnu trombozes profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas vai akūti slimiem pacientiem ar ierobežotu kustību spēju bija 4000 SV (40 mg) s.c. vienreiz dienā. Ārstējot DzVT ar PE vai bez tās, enoksaparīna nātrija sāls deva pacientiem, kuriem to lietoja, bija vai nu 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām vai 150 SV/kg (1,5 mg/kg) s.c. deva vienreiz dienā. Klīniskajos pētījumos par nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanu deva bija 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, bet klīniskajā pētījumā par akūta STEMI ārstēšanu enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma bija 3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcija, pēc tam lietojot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām.

Klīniskajos pētījumos biežākās ziņotās blakusparādības bija asiņošana, trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4. apakšpunktu un sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts").

Enoksaparīna drošuma profils ilgstošai DzVT un PE ārstēšanai pacientiem ar aktīvu vēzi ir līdzīgs enoksaparīna drošuma profilam DzVT un PE ārstēšanai.

Ārstējot ar enoksaparīnu, ir saņemti ziņojumi par akūtu ģeneralizētu ekzantematozu pustulozi (AGEP) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Citas klīniskajos pētījumos novērotās un pēcreģistrācijas periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības (ar * apzīmētas pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības).

Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\leq 1/10$), bieži ($\leq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\leq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\leq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

- Bieži: asiņošana, hemorāģiska anēmija*, trombocitopēnija, trombocitoze
- Reti: eozinofīlija*
- Reti: imūnalerģiskas trombocitopēnijas ar trombozi gadījumi; dažos no tiem kā trombozes komplikācija bija orgānu infarkts vai locekļu išēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Imūnās sistēmas traucējumi

- Bieži: alerģiska reakcija
- Reti: anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, tai skaitā šoks*

Nervu sistēmas traucējumi

- Bieži: galvassāpes*

Asinsvadu sistēmas traucējumi

- Reti: spināla hematoma* (vai neiraksiāla hematoma). Šo reakciju rezultātā radušies dažādas pakāpes neiroloģiski bojājumi, tai skaitā ilgstoša vai paliekoša paralīze (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

- Ļoti bieži: paaugstināts aknu enzīmu līmenis (galvenokārt transamināzes, kuru koncentrācija > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu)
- Retāk: hepatocelulārs aknu bojājums*
- Reti: holestātisks aknu bojājums*

Ādas un zemādas audu bojājumi

- Bieži: nātrene, nieze, eritēma
- Retāk: bullozs dermatīts
- Reti: alopecija*
- Reti: ādas vaskulīts*, ādas nekroze,* kas parasti rodas injekcijas vietā (pirms šiem notikumiem parasti bijusi purpura vai eritematozi, sāpīgi ādas bojājumi ar infiltrāciju). Mezgliņi injekcijas vietā* (iekaisuma mezgliņi, kas nebija cistiski enoksaparīna ieslēgumi). Tie izzūd pēc dažām dienām, un tiem nevajadzētu būt par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai.
- Nav zināmi: akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze (AGEP).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

- Reti: osteoporoze* pēc ilgstošas terapijas (kuras ilgums pārsniedz 3 mēnešus)

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

- Bieži: hematoma injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, cita reakcija injekcijas vietā (piemēram, tūska, asiņošana, paaugstināta jutība, iekaisums, sacietējums, sāpes vai reakcija)
- Retāk: lokāls kairinājums; ādas nekroze injekcijas vietā

Izmeklējumi

- Reti: hiperkaliēmija (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošana

Tā ietvēra apjomīgu asiņošanu, kas kopumā novērota 4,2% pacientu (ķirurģiskie pacienti). Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls iznākums. Ķirurģiskajiem pacientiem asiņošanas komplikācijas uzskatīja par būtiskām: (1) ja asiņošana izraisījusi būtisku klīnisku notikumu; (2) ja tā saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos par ≤ 2 g/dl vai 2 vai vairāk asins preparātu vienību pārlišanu. Retroperitoneāla un intrakraniāla asiņošana vienmēr tika uzskatīta par būtisku.

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, asiņošana var rasties šādu saistīto riska faktoru klātbūtnē: organiski bojājumi, kas var asiņot, invazīvas procedūras vai vienlaicīga hemostāzi ietekmējošu zāļu lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	<i>Ļoti bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Reti:</i> Retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a	<i>Ļoti bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Retāk:</i> Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži^b:</i> Asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Reti:</i> Retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Retāk:</i> Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana

^a: piemēram, hematoma, ekhimoze, izņemot ekhimozi injekcijas vietā, brūces hematoma, hematūrija, asiņošana no deguna un gastrointestināla asiņošana.

^b: biežums, pamatojoties uz retrospektīvu reģistra pētījumu, kurā piedalījās 3526 pacientus (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4 apakšpunktu – trombocītu skaita kontrole)

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	<i>Ļoti bieži:</i> Trombocitopenija ^β <i>Bieži:</i> Trombocitopēnija	<i>Retāk:</i> Trombocitopēnija	<i>Ļoti bieži:</i> Trombocitoze ^β <i>Bieži:</i> Trombocitopēnija	<i>Nav zināmi:</i> Trombocitopēnija	<i>Retāk:</i> Trombocitopēnija	<i>Bieži:</i> Trombocitoze ^β Trombocitopēnija <i>Ļoti reti:</i> Imūnalerģiska trombocitopēnija

^β: Trombocītu koncentrācijas palielināšanās >400 g/l.

Pediātriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte bērniem nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamajām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Enoksaparīna nātrija sāls nejauša pārdozēšana pēc i.v., ekstrakorporālas vai s.c. ievadīšanas var izraisīt hemorāģiskas komplikācijas. Pēc perorālu, pat lielu, devu lietošanas enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās ir maz iespējama.

Ārstēšana

Antikoagulanta ietekmi lielā mērā var neitralizēt, lēni i.v. injicējot protamīnu. Protamīna deva ir atkarīga no injicētās enoksaparīna nātrija sāls devas; 1 mg protamīna neitralizē 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta ietekmi, ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts iepriekšējo 8 stundu laikā. Ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts vairāk nekā 8 stundas pirms protamīna lietošanas vai ja noteikts, ka nepieciešama otra protamīna deva, var ievadīt 0,5 mg protamīna infūziju uz 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls. Ja pēc enoksaparīna nātrija sāls injicēšanas pagājušas vairāk kā 12 stundas, protamīna ievadīšana var nebūt nepieciešama. Tomēr, pat lietojot lielas protamīna devas, enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitāte nekad netiek neitralizēta pilnībā (maksimāli aptuveni 60% apmērā) (skatīt protamīna sāļu parakstīšanas informāciju).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, heparīna grupa. ATĶ kods: B01A B05

Inhixa ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamiskā iedarbība

Enoksaparīns ir LMWH, kura vidējā molmasa ir aptuveni 4500 daltonu, pie kādas standarta heparīna antitrombotiskā un antikoagulanta aktivitāte ir disociējusi. Aktīvā viela ir nātrija sāls.

In vitro attīrītā sistēmā enoksaparīna nātrija sāļi ir augsta anti-Xa aktivitāte (aptuveni 100 SV/mg) un zema anti-IIa vai antitrombīna aktivitāte (aptuveni 28 SV/mg), ar attiecību 3.6. Cilvēka organismā šo antikoagulanta aktivitāti mediē anti-trombīns III (ATIII), rezultātā radot anti-trombotisku aktivitāti.

Bez enoksaparīna anti-Xa/IIa aktivitātes tā papildu antitrombotiskās un pretiekaisuma īpašības ir konstatētas veseliem cilvēkiem un pacientiem, kā arī preklīniskajos modeļos.

Tās ietver no ATIII atkarīgu citu asinsreces faktoru, piemēram, VIIa faktora, inhibīciju, endogēnā audu faktora ceļa inhibitora (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI) atbrīvošanās indukciju, kā arī samazinātu fon Vilebranda faktora (*von Willebrand factor*, vWF) atbrīvošanos no asinsvadu endotēlija asinsritē. Zināms, ka šie faktori veicina enoksaparīna nātrija sāls vispārējo antitrombotisko darbību.

Lietojot profilaktiski, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē aPTL. Lietojot terapeitiski, aPTL maksimālās aktivitātes laikā var būt 1,5-2,2 reizes ilgāks salīdzinājumā ar kontroles laiku.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ar ķirurģisku operāciju saistītas venozas trombembolijas profilakse

Paildzināta VTE profilakse pēc ortopēdiskas operācijas

Dubultmaskētā pētījumā par paildzinātu profilaksi pacientiem, kuriem veic gūžas protezēšanas operāciju, 179 pacienti pacienti bez venozas trombembolijas, kuri hospitalizācijas laikā sākotnēji saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) s.c., tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=90) vienreiz dienā s.c., vai placebo (n=89). DzVT sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā; netika saņemti ziņojumi par PE. Būtiska asiņošana neradās.

Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Placebo vienreiz dienā s.c. n (%)
Visi paildzinātajā profilaksē ārstētie pacienti	90 (100)	89 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits	6 (6,6)	18 (20,2)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimāla DzVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,008		
[#] p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,537		

Otrajā dubultmaskētajā pētījumā 262 pacienti bez venozas trombembolijas, kuriem veica gūžas protezēšanas operāciju un kuri hospitalizācijas laikā sākotnēji saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) s.c., tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=131) vienreiz dienā s.c., vai placebo (n=131). Līdzīgi kā pirmajā pētījumā, VTE sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā, vērtējot gan kopējo VTE gadījumu skaitu (21 enoksaparīna nātrija sāls grupā [16%] un 45 placebo grupā [34,4%]; p=0,001), gan proksimālas DzVT gadījumu skaitu (8 enoksaparīna nātrija sāls grupā [6,1%] un 28 placebo grupā [21,4%]; p=<0,001). Starp enoksaparīna nātrija sāls un placebo grupu nekonstatēja būtiskas asiņošanas biežuma atšķirības.

Paildzināta VTE profilakse pēc onkoloģiskas ķirurģiskas operācijas

Dubultmaskētā daudzcentru pētījumā salīdzināja profilakses ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu un vienas nedēļas shēmu, vērtējot drošumu un efektivitāti 332 pacientiem, kam veica plānveida operāciju saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī. Pacienti 6 līdz 10 dienu garumā katru dienu saņēma enoksaparīna nātrija sāli (4000 SV (40 mg) s.c.), un pēc tam pēc nejaušības principa tika sadalīti grupās, lai vēl 21 dienas garumā saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli, vai placebo. 25. un 31. dienā vai agrāk, ja radās venozas trombembolijas simptomi, veica abpusēju venogrāfiju. Pacientus novēroja trīs mēnešus. Profilakse ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu garumā pēc ķirurģiskas operācijas saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī būtiski samazināja venogrāfiski pierādītas trombozes sastopamību salīdzinājumā ar profilaksi, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienas nedēļas garumā. Venozas trombembolijas biežums dubultmaskētā perioda beigās bija 12,0 % (n=20) placebo grupā un 4,8% (n=8) enoksaparīna nātrija sāls grupā; p=0,02. Tāda atšķirība bija saglabājusies arī pēc trim mēnešiem [13,8% salīdzinājumā ar 5,5% (n=23 salīdzinājumā ar 9), p=0,01]. Dubultmaskētajā vai novērošanas posmā nebija atšķirību asiņošanas vai citu komplikāciju biežuma ziņā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību, kas varētu ierobežot kustību spēju

Dubultmaskētā, daudzcentru, paralēlu grupu pētījumā enoksaparīna nātrija sāli 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. salīdzināja ar placebo DzVT profilaksē terapeitiskiem pacientiem ar būtiski ierobežotu kustību spēju akūtas slimības laikā (ko definēja kā <10 metrus lielu nostaigāto attālumu ≥3 dienu laikā). Šajā pētījumā piedalījās pacienti ar sirds mazspēju (III vai IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas); akūtu respiratoru mazspēju vai komplicētu hronisku respiratoru nepietiekamību, un akūtu infekciju vai akūtu reimatismu; ja šie traucējumi bija saistīti ar vismaz vienu VTE riska faktoru (vecums ≤75 gadi, vēzis, iepriekš bijusi VTE, aptaukošanās, varikozas vēnas, hormonālā terapija vai hroniska sirds vai respiratora mazspēja).

Pavisam pētījumā tika iesaistīti 1102 pacienti, un 1073 pacienti saņēma šīs zāles. Ārstēšana turpinājās 6 līdz 14 dienas (ilguma mediāna 7 dienas). Lietots devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c.,

enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja VTE sastopamību salīdzinājumā ar placebo. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Placebo n (%)
Visi akūtas slimības laikā zāles saņēmušie terapeitiskie pacienti	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimāla DzVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venoza trombembolija, kas ietvēra DzVT, PE un nāvi, par kuras cēloni uzskatīja trombemboliju * p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,0002			

Aptuveni 3 mēnešus pēc iesaistīšanas pētījumā VTE sastopamība enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) terapijas grupā bija saglabājusies būtiski mazāka nekā placebo grupā. Kopējais un būtiskas asiņošanas biežums placebo grupā bija attiecīgi 8,6% un 1,1%, enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) grupā — 11,7% un 0,3%, bet enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) grupā — 12,6% un 1,7%.

DzVT ar vai bez PE ārstēšana

Daudzcentru, paralēlo grupu pētījumā 900 pacienti ar akūtu DzVT apakšējās ekstremitātēs un ar PE vai bez tās tika randomizēti, lai stacionāra apstākļos saņemtu vai nu (i) enoksaparīna nātrija sāli 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā s.c., vai (ii) enoksaparīna nātrija sāli 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām s.c., vai (iii) heparīna i.v. *bolus* injekciju (5000 SV), pēc tam lietojot nepārtrauktu infūziju (ko ievadīja, lai panāktu aPTL no 55 līdz 85 sekundēm). Pavisam pētījumā tika randomizēti 900 pacienti, un visi pacienti saņēma šīs zāles. Visi pacienti saņēma arī varfarīna nātrija sāli (deva koriģēta atbilstoši protrombīna laikam, lai panāktu INR vērtību no 2,0 līdz 3,0); to sāka lietot 72 stundu laikā pēc tam, kad tika sāktas enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapija, un to turpināja lietot 90 dienu garumā. Enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapiju lietoja vismaz 5 dienas vai līdz brīdim, kad tika sasniegta varfarīna nātrija sāls INR mērķa vērtība. Abas enoksaparīna nātrija sāls shēmas bija ekvivalentas standarta heparīna terapijai, mazinot venozas trombembolijas (DzVT un/vai PE) recidīva risku. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā s.c. n (%)	Heparīna i.v. terapija, kas bija koriģēta atbilstoši aPTL n (%)
Visi zāles saņēmušie pacienti ar DzVT un PE vai bez tās	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Tikai DzVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimāla DzVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venoza trombembolija (DzVT un/vai PE) *95% ticamības intervāls, vērtējot kopējā VTE gadījumu skaita atšķirības starp ārstēšanas grupām, bija šāds: - enoksaparīna nātrija sāls vienreiz dienā salīdzinājumā ar heparīnu (no -3,0 līdz 3,5); - enoksaparīna nātrija sāls ik pēc 12 stundām salīdzinājumā ar heparīnu (no -4,2 līdz 1,7).			

Būtiskas asiņošanas biežums enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā grupā bija 1,7%, enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1,0 mg/kg) divreiz dienā grupā — 1,3%, bet heparīna grupā — 2,1%.

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstoša ārstēšana un recidīvu profilakse pacientiem ar aktīvu vēzi

Klīniskajos pētījumos ar ierobežotu pacientu skaitu recidivējošas venozās trombembolijas (VTE) biežuma rādītāji pacientiem, kuri tika ārstēti ar enoksaparīnu vienu vai divas reizes dienā 3 līdz 6 mēnešus, un pacientiem, kuri saņēma varfarīnu, ir salīdzināmi.

Efektivitāte reālās dzīves apstākļos tika novērtēta 4451 pacienta grupā ar simptomātisku VTE un aktīvu vēzi no daudznacionālā VTE un citu trombotisku stāvokļu pacientu reģistra RIETE. 3526 pacienti saņēma subkutāni enoksaparīnu līdz 6 mēnešiem, bet 925 pacienti saņēma subkutāni tinzaparīnu vai dalteparīnu. No 3526 pacientiem, kuri tika ārstēti ar enoksaparīnu, 891 pacients saņēma 1,5 mg/kg vienu reizi dienā kā sākotnējo terapiju, ārstēšanu turpinot 6 mēnešus (tikai vienu reizi dienā), 1854 pacienti saņēma sākotnēji 1,0 mg/kg divas reizes dienā, ārstēšanu turpinot 6 mēnešus, (tikai divas reizes dienā), un 687 pacienti kā sākotnējo terapiju saņēma 1,0 mg/kg divas reizes dienā, kam sekoja turpmāka ārstēšana 6 mēnešus ar 1,5 mg/kg vienu reizi dienā (divas reizes dienā - vienu reizi dienā). Vidējais ārstēšanas ilgums un mediāna līdz ārstēšanās shēmas maiņai bija attiecīgi 17 dienas un 8 dienas. Starp abām grupām nebija būtisku atšķirību attiecībā uz VTE recidīvu biežumu (skatīt tabulu), pie kam enoksaparīns atbilst iepriekš noteiktajam efektivitātes kritērijam 1,5 (HR koriģēts ar attiecīgiem kovariātiem 0,817, 95% TI: 0,499-1,336). Starp abām grupām nebija statistiski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz lielas asiņošanas (letālas vai bez letāla iznākuma) un nāves (jebkādu iemeslu dēļ) relatīvo risku (skatīt tabulu).

Tabula. Efektivitātes un drošuma rezultāti RIETECAT pētījumā

Rezultāts	Enoksaparīns n=3526	Cits LMWH n=925	Pielāgotas bīstamības koeficienti –
-----------	------------------------	--------------------	--

			enoksaparīns/cits LMWH [95% ticamības intervāls]
VTE recidīvs	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Liela asiņošana	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Neliela asiņošana	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Letālie gadījumi	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Tālāk ir sniegts pārskats par pacientu, kuri ir pabeiguši 6 mēnešu ārstēšanās kursu, rezultātiem katrā ārstēšanas shēmā, kas izmantota RIETECAT pētījumā:

Tabula. 6 mēnešu rezultāti pacientiem, kuri pabeidza 6 mēnešu ārstēšanās kursu dažādās shēmās

Rezultāts N (%) (95% TI)	Enoksap arīns visās shēmās	Enoksap arīns visās shēmās					ES atļauti LMWH
		Enoksap arīns 1x dienā	Enoksap arīns 2x dienā	Enoksap arīns 2x-1x dienā	Enoksap arīns 1x-2x dienā	Enoksap arīns Vairāk nekā viena maiņa	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE recidīvs	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%)
Liela asiņošana (letāla un bez letāla iznākuma)	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%)
Neliela asiņošana ar klīnisku nozīmi	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%)
Nāve jebkādu iemeslu dēļ	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%)
Letāla PE vai ar asiņošanu saistīta nāve	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 dati ar 95% TI

Nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 3171 pacients, kas bija iesaistīts pētījumā nestabilas stenokardijas vai miokarda infarkta bez Q zoba akūtajā fāzē, tika randomizēts, lai kopā ar acetilsalicilskābi (no 100 līdz 325 mg dienā) saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli devā 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, vai nefrakcionētu heparīnu i.v. ik pēc 12 stundām, pielāgojot terapiju atkarībā no aPTL. Pacienti vajadzēja būt ārstētiem slimnīcā vismaz 2 un ne vairāk kā 8 dienas līdz klīniskā stāvokļa stabilizēšanai, revaskularizācijas procedūrām vai izrakstīšanai no slimnīcas. Pacienti bija jānovēro līdz 30 dienu garumā. Salīdzinot ar heparīnu, enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja kombinēto stenokardijas, miokarda infarkta un nāves sastopamību: 14. dienā tas bija samazinājies no 19,8 līdz 16,6% (relatīvā riska samazinājums par 16,2%). Šāds kombinētās sastopamības samazinājums bija saglabājies arī pēc 30 dienām (no 23,3 līdz 19,8%; relatīvā riska samazinājums par 15%).

Nebija būtisku atšķirību, vērtējot būtisku asiņošanu, lai gan asiņošana s.c. injekcijas vietā bija biežāka.

Akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 20 479 pacienti ar STEMI, kas bija piemēroti fibrinolītiskās terapijas saņemšanai, tika randomizēti, lai saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli vienā 3000 SV (30 mg) i.v. bolus injekcijā apvienojumā ar 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. devu, pēc tam ik pēc 12 stundām ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. injekcijas veidā, vai i.v. nefrakcionētu heparīnu, kas pielāgots aPTL, 48 stundu garumā. Visi pacienti vismaz 30 dienu garumā tika ārstēti arī ar acetilsalicilskābi.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem no 75 gadu vecuma enoksaparīna nātrija sāls dozēšanas stratēģija tika pielāgota. Enoksaparīna nātrija sāls s.c. injekcijas veica līdz pacienta izrakstīšanai no slimnīcas vai maksimāli astoņu dienu garumā (kas ir agrāk).

4716 pacientiem veica perkutānu koronāro intervenci ar antitrombotisku terapiju, lietojot maskētas pētāmās zāles. Tāpēc enoksaparīna nātrija sāls grupas pacientiem PCI veica, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (nemainot zāles) un izmantojot iepriekšējos pētījumos aprobēto shēmu, tas ir, nelietojot papildu devas, ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi mazāk nekā 8 stundas pirms balona piepūšanas, vai i.v. bolus injekcijas veidā ievadot 30 SV/kg (0,3 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls, ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Enoksaparīna nātrija sāls, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, būtiski samazināja primārā mērķa kritērija, kas bija kombinēts un ietvēra nāvi jebkāda cēloņa dēļ vai atkārtotu miokarda infarktu pirmo 30 dienu laikā pēc randomizācijas, sastopamību [9,9 procenti enoksaparīna nātrija sāls grupā un 12,0 procenti nefrakcionētā heparīna grupā]; relatīvā riska samazinājums bija 17 procenti ($p<0,001$). Ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli priekšrocības, par ko liecina vairāki efektivitātes raksturlielumi, parādījās pēc 48 stundām, kad bija vērojama atkārtota miokarda infarkta relatīvā riska samazināšanās par 35%, salīdzinot ar nefrakcionētā heparīna terapiju ($p<0,001$).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primāro mērķa kritēriju bija nemainīga visās nozīmīgākajās apakšgrupās, arī dalot pacientus pēc vecuma, dzimuma, infarkta lokalizācijas, diabēta anamnēzē, iepriekš bijuša miokarda infarkta, lietotā fibrinolītiskā līdzekļa veida un laika līdz ārstēšanai ar pētāmajām zālēm. Ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, bija būtiska terapeitiska priekšrocība pacientiem, kuriem 30 dienu laikā pēc randomizācijas veica perkutānu koronāro intervenci (relatīvā riska samazinājums par 23 procentiem), vai pacientiem, kuri saņēma terapeitisku ārstēšanu (relatīvā riska samazinājums par 15 procentiem, attiecībā uz mijiedarbību $p=0,27$).

30 dienu saliktais mērķa kritērijs, kas ietvēra nāvi, atkārtotu miokarda infarktu vai intrakraniālu asiņošanu (tīrā klīniskā ieguvuma raksturlielums) enoksaparīna nātrija sāls grupā radās būtiski retāk (10,1%; $p<0,0001$) nekā heparīna grupā (12,2%), kas atbilst relatīvā riska samazinājumam par 17% par labu ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli.

Būtiskas asiņošanas sastopamība pēc 30 dienām enoksaparīna nātrija sāls grupā bija būtiski lielāka (2,1%; $p<0,0001$) nekā heparīna grupā (1,4%). Enoksaparīna nātrija sāls grupā bija lielāka gastrointestinālas asiņošanas sastopamība (0,5%) nekā heparīna grupā (0,1%), bet intrakraniālas asiņošanas sastopamība abās grupās bija līdzīga (0,8% enoksaparīna nātrija sāls grupā un 0,7% heparīna grupā).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primārajiem vērtētajiem raksturlielumiem, kas tika novērota pirmo 30 dienu laikā, saglabājās 12 mēnešus ilgā novērošanas periodā.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz literatūras datiem, enoksaparīna nātrija sāls lietošana 4000 SV (40 mg) devā pacientiem ar cirozi (B-C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir droša un efektīvi novērš portālo vēnu trombozi. Jāņem vērā, ka literatūras pētījumiem var būt ierobežojumi. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, jo šiem pacientiem ir palielināta asiņošanas iespējamība (skatīt 4.4. apakšpunktu), un oficiāli devas noteikšanas pētījumi pacientiem ar cirozi (A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav veikti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārējais raksturojums

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskie raksturlielumi pētīti galvenokārt attiecībā uz plazmas anti-Xa aktivitātes laiku un arī attiecībā uz anti-IIa aktivitāti, lietojot ieteikto devu, pēc vienreizējas un atkārtotas s.c. ievadīšanas un pēc vienreizējas i.v. ievadīšanas. Kvantitatīvi anti-Xa un anti-IIa farmakokinētisko aktivitāti noteica, izmantojot validētas amidolītiskās metodes.

Uzsūkšanās

Enoksaparīna nātrija sāls absolūtā biopieejamība pēc s.c. injekcijas, ņemot vērā anti-Xa aktivitāti, ir tuvu 100%.

Var izmantot atšķirīgas devas un zāļu formas, kā arī dozēšanas shēmas.

Vidējā maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā vērojama 3 līdz 5 stundas pēc s.c. injekcijas un atbilst aptuveni 0,2, 0,4, 1,0 un 1,3 anti-Xa SV/ml pēc tam, kad vienreizējas s.c. injekcijas veidā ievadīta attiecīgi 2000 SV, 4000 SV, 100 SV/kg vai 150 SV/kg deva (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg vai 1,5 mg/kg).

3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcija, pēc kuras tūlīt sāka lietot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, izraisīja sākotnējo maksimālo anti-Xa aktivitātes līmeni 1,16 SV/ml ($n=16$) un vidējo iedarbību, kas atbilst 88% no iedarbības līdzsvara koncentrācijā. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā ārstēšanas dienā.

Pēc 4000 SV (40 mg) atkārtotas s.c. ievadīšanas vienreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem vienreiz dienā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā dienā, un vidējā iedarbība ir par aptuveni 15% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas. Pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas s.c. ievadīšanas divreiz dienā līdzsvara fāze tiek sasniegta laikā no 3. līdz 4. dienai, un vidējā iedarbība ir aptuveni par 65% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas lietošanas, bet vidējā maksimālā un zemākā anti-Xa aktivitāte ir attiecīgi aptuveni 1,2 un 0,52 SV/ml.

Injekcijas tilpums un devas koncentrācija 100-200 mg/ml robežās neietekmē farmakokinētiskos raksturlielumus veseliem brīvprātīgajiem.

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika ieteicamo devu diapazonā šķiet lineāra.

Mainība vienam pacientiem un starp pacientiem ir zema. Pēc atkārtotas s.c. ievadīšanas zāles neuzkrājas.

Anti-IIa aktivitāte plazmā pēc s.c. ievadīšanas ir aptuveni desmit reižu mazāka nekā anti-Xa aktivitāte. Vidējo maksimālo anti-IIa aktivitāti novēro aptuveni 3 - 4 stundas pēc s.c. injekcijas, un pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas divreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas vienreiz dienā tā ir attiecīgi 0,13 SV/ml un 0,19 SV/ml.

Izkliede

Enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitātes izkļedes tilpums ir aptuveni 4,3 litri, un tas ir gandrīz tāds pats kā asiņu tilpums.

Biotransformācija

Enoksaparīna nātrija sāls galvenokārt metabolizējas aknās, desulfurējoties un/vai depolimerizējoties līdz savienojumiem ar mazāku molmasu un daudz mazāku bioloģisko aktivitāti.

Eliminācija

Enoksaparīna nātrija sāls irviela, kurai raksturīgs zems klīrenss: vidējais anti-Xa plazmas klīrenss pēc 6 stundas ilgas i.v. infūzijas, kurā ievadīta deva 150 SV/kg (1,5 mg/kg), ir 0,74 l/h.

Eliminācija notiek vienā fāzē, un eliminācijas pusperiods pēc vienas s.c. devas ir aptuveni 5 stundas, bet pēc atkārtotām s.c. devām tas ir aptuveni līdz 7 stundām.

Aktīvo fragmentu renālais klīrenss veido aptuveni 10% no ievadītās devas, bet kopējā aktīvo un neaktīvo fragmentu izvadīšana caur nierēm — 40% no devas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, enoksaparīna nātrija sāls kinētikas raksturlielumi gados vecākiem cilvēkiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem cilvēkiem neatšķiras, ja vien ir normāli nieru darbības rādītāji. Tomēr, tā kā ir zināms, ka līdz ar vecumu pavājinās nieru darbība, gados vecākiem pacientiem var būt samazināta enoksaparīna nātrija sāls eliminācija (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar progresējušu cirozi, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā, lielāks aknu darbības traucējumu smagums (vērtējot pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bija saistīts ar mazāku maksimālo anti-Xa aktivitāti. Šāds samazinājums galvenokārt bija saistīts ar samazinātu ATIII koncentrāciju, kas rodas sekundāri samazinātai ATIII sintēzei pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Līdzsvara koncentrācijā novērota lineāra sakarība starp anti-Xa plazmas klīrensu un kreatinīna klīrensu, kas liecina par samazinātu enoksaparīna nātrija sāls klīrensu pacientiem ar pavājinātu nieru darbību. Anti-Xa aktivitāte, par ko liecina zemlīknes laukums (AUC), līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas s.c. ievadīšanas vieglu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 30–50 ml) ir nedaudz palielināta. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) AUC līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas s.c. ievadīšanas ir būtiski — vidēji par 65% — lielāks (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Hemodialīze

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika pēc vienreizējas 25 SV, 50 SV vai 100 SV/kg devas i.v. ievadīšanas (0,25, 0,50 vai 1,0 mg/kg) izrādījās līdzīga kā kontroles populācijā, lai gan AUC bija divreiz lielāks nekā kontroles grupā.

Ķermeņa masa

Pēc atkārtotas s.c. ievadīšanas 150 SV/kg (1,5 mg/kg) devā anti-Xa aktivitātes vidējais AUC līdzsvara koncentrācijā veseliem brīvprātīgajiem ar aptaukošanos (KMI 30–48 kg/m²) ir nedaudz lielāks nekā kontroles grupas dalībniekiem, kuriem nav aptaukošanās, taču maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā nav palielināta. Pacientiem ar aptaukošanos ir mazāks ķermeņa masai pielāgotais klīrenss, ievadot s.c.

Kad devas tika ievadītas, nekoriģējot pēc ķermeņa masas, atklājās, ka pēc vienas s.c. ievadīšanas 4000 SV (40 mg) devas anti-Xa iedarbība sievietēm ar nelielu svaru (<45 kg) ir par 52% spēcīgāka, bet vīriešiem ar nelielu svaru (<57 kg) — par 27% spēcīgāka nekā kontroles grupas personām ar normālu ķermeņa masu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Lietojot vienlaicīgi, nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp enoksaparīna nātrija sāli un trombolītiskajiem līdzekļiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Izņemot enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta iedarbību, citas nelabvēlīgas reakcijas, lietojot 15 mg/kg dienā 13 nedēļas ilgos s.c. toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem un 10 mg/kg dienā 26 nedēļas ilgos s.c. un i.v. toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem, nekonstatēja.

In vitro pārbaudēs, tai skaitā Eimsa testā un peļu limfomas šūnu mutāciju veicināšanas testā, enoksaparīna nātrija sālij nav konstatēta mutagēna aktivitāte; *in vitro* pārbaudēs, veicot cilvēka limfocītu hromosomu aberāciju testu, un *in vivo* pārbaudēs, veicot žurku kaulu smadzeņu hromosomu aberāciju testu, šīm zālēm nav konstatēta klastogēna aktivitāte.

Grūsnām žurku un trušu matītēm veiktajos pētījumos, lietojot s.c. enoksaparīna nātrija sāls devas līdz 30 mg/kg dienā, nekonstatēja pierādījumus par teratogēnu ietekmi vai fetotoksicitāti. Konstatēts, ka enoksaparīna nātrija sāls neietekmē žurku tēviņu vai mātišu fertilitāti vai reproduktivitāti, s.c. ievadot līdz 20 mg/kg lielas dienas devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

s.c. injekcija

Nedrīkst jaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

i.v. (bolus) injekcija tikai akūta STEMI indikācijai

Enoksaparīna nātrija sāli var droši ievadīt ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pilnšļirce

3 gadi

Ar nātrija hlorīdu 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām atšķaidīts zāles

8 stundas

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,8 ml šķīdums:

- caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces graduētā cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un sarkanu polipropilēna virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar adatas aizsargu vai manuāls adatas aizsargs; vai
- caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces graduētā cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un balts polikarbonāta virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar UltraSafe Passive adatas aizsargu.

Iepakojumi pa:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 un 50 pilnšļircēm
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 un 50 pilnšļircēm ar adatas aizsarga
- 6, 10, 12, 20, 24 un 50 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu
- 2 un 10 pilnšļircēm ar UltraSafe Passive adatas aizsarga

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

NORĀDĪJUMI PAR RĪKOŠANOS: PILNŠĻIRCE

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci bez adatas aizsarga

Ja spējat injicēt sev zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

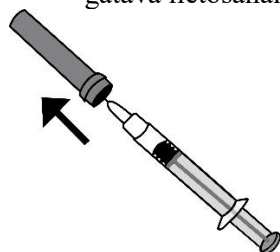
- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliedzinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliedzinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.
- 5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

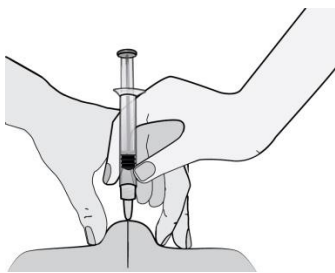


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

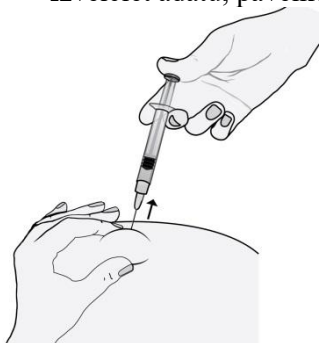
- 6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.
- 9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā.



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 10) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci ar adatas aizsargu

Jūsu pilnšļircei ir pievienots adatas aizsargs, lai aizsargātu Jūs pret savainošanu ar adatu. Ja spējat injicēt sev zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojietšo zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

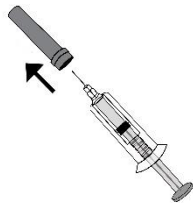
Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāzamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

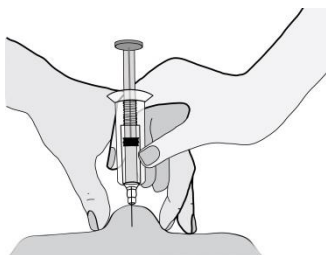


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

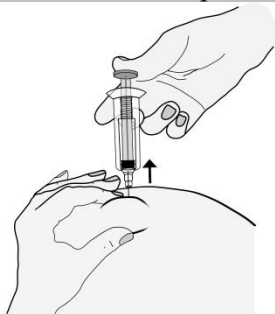
Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

10) Spēcīgi uzspiediet uz šļirces virzuļa. Adatas plastikāta aizsargierīce, kam ir cilindra forma, automātiski uzbīdīsies virsū adatai, to pilnībā nosedzot.

"CLICK"



- 11) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci ar UltraSafe Passive adatas aizsargu

Jūsu pilnšļircei ir pievienots UltraSafe Passive adatas aizsargs, lai aizsargātu Jūs pret savainošanos ar adatu. Ja spējat injicēt sev šo zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

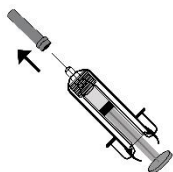
Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

- 5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

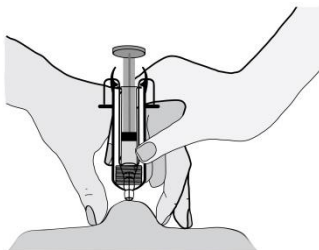


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

- 6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

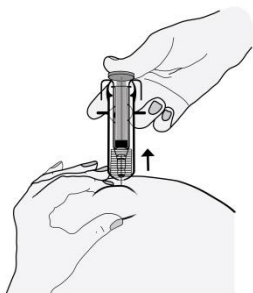
Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 10) Atlaidiet virzuli un ļaujiet šļircei virzīties augšup, līdz visa adata ir aizsargāta un nofiksējas.



- 11) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci ar manuāli aktivizētu adatas aizsargu

Jūsu pilnšļircei ir pievienots manuāli aktivizēts adatas aizsargs, lai aizsargātu Jūs pret savainošanos ar adatu.

Ja spējat injicēt sev šo zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šo zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāzamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

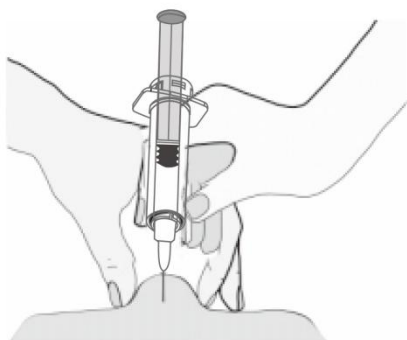


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



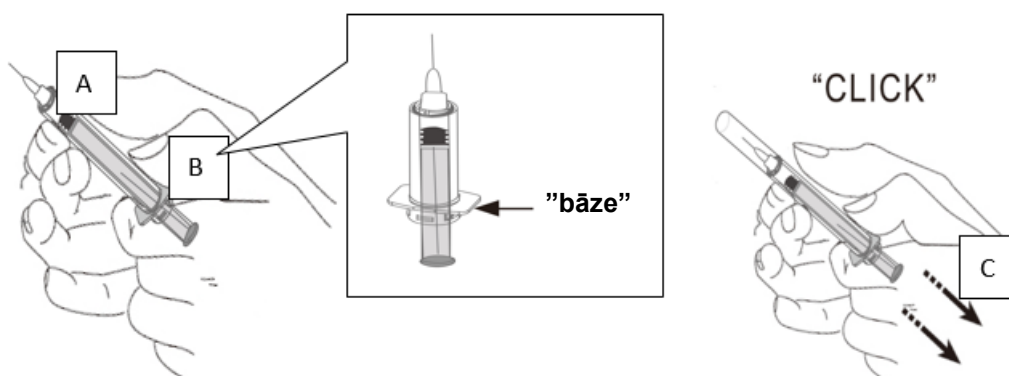
8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

10) Ar vienu roku stingri turiet šļirces cilindru (A). Ar otru roku turiet pamatni, šļirces “spārnus” (B) un pavelciet pamatni, līdz atskan klikšķa skaņa (C). Tagad lietotā adata ir pilnībā aizsargāta.



11) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdama
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1132/007
EU/1/16/1132/008
EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029
EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/039
EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093
EU/1/16/1132/103
EU/1/16/1132/104
EU/1/16/1132/105
EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 15/09/2016
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 26/08/2021

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 10 000 SV (100 mg)/1 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

10 000 SV/ml (100 mg/ml) šķīdums injekcijām

Katra pilnšļirce satur enoksaparīna nātrija sāli (*enoxaparinum natricum*) ar 10 000 SV anti-Xa aktivitātes (atbilst 100 mg) 1 ml ūdens injekcijām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

Enoksaparīna nātrija sāls ir bioloģiskas izcelsmes viela, ko iegūst no cūku zarnu gļotādas iegūta heparīna benzilestera sārmainās depolimerizācijas ceļā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē (injekcija).

Dzidrs, bezkrāsains līdz bāli dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Inhixa indicēts pieaugušajiem:

- Venozas trombembolijas profilaksei vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem veic ortopēdiskas vai vispārējas ķirurģiskās operācijas, tai skaitā ļaundabīgo audzēju ķirurģiskās operācijas.
- Venozas trombembolijas profilaksei terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību (piem., akūtu sirds mazspēju, elpošanas nepietiekamību, smagām infekcijām vai reimatiskām slimībām) un ierobežotām pārvietošanās spējām, kuriem ir palielināts venozas trombembolijas risks.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšanai, izņemot PE, kad varētu būt nepieciešama trombolītiska terapija vai ķirurģiska ārstēšana.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstošai ārstēšanai un recidīvu profilaksei pacientiem ar aktīvu vēzi.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.
- Akūts koronārais sindroms:
 - nestabils stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (*Non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) ārstēšanai kombinācijā ar perorāli lietojamu acetilsalicilskābi;
 - akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) ārstēšanai, tai skaitā pacientiem, kuriem nepieciešama medicīniska funkciju regulācija, vai sekojošas perkutānas koronārās intervences (*percutaneous coronary intervention*, PCI) gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Venozas trombembolijas profilakse vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem

Individuālo trombembolijas risku pacientiem var noteikt, izmantojot validētu riska stratificēšanas modeli.

- Pacientiem ar vidēju trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 2000 SV (20 mg) vienu reizi dienā subkutānas (s.c.) injekcijas veidā. Vidēja riska ķirurģisku operāciju gadījumā pierādīts, ka pirmsoperācijas periodā sāka enoksaparīna nātrija sāls lietošana (2 stundas pirms ķirurģiskas operācijas) 2000 SV (20 mg) devā ir efektīva un droša. Vidēja riska pacientiem enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina vismaz 7-10 dienas neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Profilakse jāturpina, līdz pacientam vairs nav būtiski samazināts kustīgums.
- Pacientiem ar augstu trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā s.c. injekcijas veidā; terapiju vēlams sākt 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas. Ja enoksaparīna nātrija sāls profilaktisku lietošanu nepieciešams sākt agrāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas (piem., augsta riska grupas pacientiem, kuri gaida uz plānveida ortopēdisku ķirurģisko operāciju), pēdējā injekcija jāievada ne vēlāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas, un šo zāļu lietošana jāatsāk 12 stundas pēc operācijas.
 - Pacientiem, kuriem veic apjomīgas ortopēdiskas ķirurģiskās operācijas, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 5 nedēļu garumā.
 - Pacientiem ar augstu venozas trombembolijas (VTE) risku, kuriem veic vēdera dobuma vai iegurņa ķirurģisku operāciju ļaundabīga audzēja dēļ, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 4 nedēļu garumā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem

Enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā s.c. injekcijas veidā. Enoksaparīna nātrija sāls lietošanu ordinē vismaz uz 6 līdz 14 dienām neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Ieguvums no ārstēšanas, kuras ilgums pārsniedz 14 dienas, nav pierādīts.

DzVT un PE ārstēšana

Enoksaparīna nātrija sāli var ievadīt s.c., vai nu vienu reizi dienā injicējot 150 SV/kg (1,5 mg/kg), vai divas reizes dienā injicējot pa 100 SV/kg (1 mg/kg).

Shēma jāizvēlas ārstam, pamatojoties uz individuālu novērtējumu un ņemot vērā arī trombembolijas riska un asiņošanas riska novērtējumu. Shēma, kad lieto 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienu reizi dienā, jāizmanto pacientiem bez komplikācijām un ar zemu VTE atkārtotās risku. Shēma, kad lieto 100 SV/kg (1 mg/kg) divas reizes dienā, jāizmanto visiem pārējiem pacientiem, piemēram, pacientiem, kuriem ir aptaukošanās, simptomātiska PE, vēzis, atkārtota VTE vai proksimāla (*vena iliaca*) tromboze.

Ārstēšanu ar enoksaparīna nātrija sāli ordinē vidēji uz 10 dienām. Kad tas ir atbilstoši, jāsāk perorālo antikoagulantu terapija (skatīt “Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli uz perorālajiem antikoagulantiem” 4.2. apakšpunkta beigās).

Veicot dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstošu ārstēšanu un recidīvu profilaksi pacientiem ar aktīvu vēzi, ārstiem ir rūpīgi jāizvērtē pacienta individuālais trombembolijas un asiņošanas risks.

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg), ko ievada divas reizes dienā subkutānas injekcijas veidā 5 līdz 10 dienas, kam seko 150 SV/kg (1,5 mg/kg) reizi dienā subkutānas injekcijas veidā līdz 6 mēnešiem. Nepārtrauktas antikoagulantu terapijas ieguvums ir atkārtoti jāizvērtē pēc 6 mēnešu ilga ārstēšanas perioda.

Trombu veidošanās profilakse hemodialīzes laikā

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls.

Pacientiem ar augstu asiņošanas risku deva jāsamazina līdz 50 SV/kg (0,5 mg/kg), ja ir pieeja diviem asinsvadiem, vai līdz 75 SV/kg (0,75 mg/kg), ja ir pieeja vienam asinsvadam.

Hemodialīzes laikā enoksaparīna nātrija sāls jāievada arteriālās līnijas kontūrā dialīzes sesijas sākumā. Šādai devai parasti ir pietiekams efekts 4 stundu sesijai, tomēr, ja konstatē fibrīna gredzenus, piemēram, pēc ilgākas sesijas nekā parasti, var lietot papildu devu no 50 SV līdz 100 SV/kg (no 0,5 līdz 1 mg/kg).

Dati par pacientiem, kuriem enoksaparīna nātrija sāli lieto profilaksei vai ārstēšanai un hemodialīzes sesiju laikā, nav pieejami.

Akūts koronārais sindroms: nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšana un akūta STEMI ārstēšana

- Nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām s.c. injekcijas veidā kombinācijā ar antiagregantu. Terapijas ilgumam jābūt vismaz 2 dienas, un tā jāturpina, līdz klīniskais stāvoklis stabilizējies. Parasti ārstēšanas ilgums ir no 2 līdz 8 dienām. Neatkarīgi no ārstēšanas stratēģijas visiem pacientiem, kuriem nav kontrindikāciju, ieteicams lietot acetilsalicilskābi sākotnējā perorālajā piesātinošajā devā 150–300 mg (pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši acetilsalicilskābi) un uzturošajā devā 75–325 mg dienā ilgtermiņā.
- Akūta STEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza (i.v.) bolus deva 3000 SV (30 mg) plus 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. deva, pēc tam ik pēc 12 stundām s.c. ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg; katrā no pirmajām divām s.c. devām maksimāli 10 000 SV (100 mg)). Ja vien nav kontrindikāciju, vienlaicīgi jālieto atbilstoša antiagregantu terapija, piemēram, acetilsalicilskābe perorāli (no 75 mg līdz 325 mg vienu reizi dienā). Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 8 dienas vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas, atkarībā no tā, kas notiek agrāk. Lietojot kopā ar trombolītisku līdzekli (fibrīnspecifisku vai ne-fibrīnspecifisku), enoksaparīna nātrija sāls jālieto 15 minūtes pirms un 30 minūtes pēc fibrinolītiskās terapijas sākuma.
 - Informāciju par devu pacientiem, kuru vecums ir ≤ 75 gadi, skatīt sadaļā “Gados vecāki cilvēki”.
 - Ja pacientiem, kuriem veic PKI, pēdējā s.c. enoksaparīna nātrija sāls deva ievadīta mazāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, papildu devas nav nepieciešamas. Ja pēdējā s.c. deva ievadīta vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, jāievada enoksaparīna nātrija sāls i.v. bolus deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg).

Īpašās pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte pediatriskajā populācijā nav pierādīta.

Gados vecāki cilvēki

Nevienas indikācijas gadījumā, izņemot STEMI, gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāsamazina, ja vien nav nieru darbības traucējumu (skatīt tālāk “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktu). Akūta STEMI ārstēšanai gados vecākiem pacientiem no ≤ 75 gadu vecuma nedrīkst izmantot sākotnējo i.v. bolus devu. Jāsāk ar 75 SV/kg (0,75 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām (maksimāli 75 SV (75 mg) katrā no tikai pirmajām divām s.c. devām, pēc tam pārējās lietošanas reizēs lietojot pa 75 SV/kg (0,75 mg/kg) s.c.). Informāciju par devu gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem skatīt turpmāk zem virsraksta “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Pieejamie dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu), un šiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)

Smagi nieru darbības traucējumi

Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Devu tabula pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $[15-30]$ ml/min):

Indikācija	Dozēšanas shēma
Venoza trombembolijas profilakse	2000 SV (20 mg) s.c. reizi dienā

DzVT un PE ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Akūta STEMI ārstēšana (pacientiem vecumā līdz 75 gadiem)	1 x 3000 SV (30 mg) i.v. <i>bolus</i> injekcija plus 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. ik pēc 24 stundām
Akūta STEMI ārstēšana (pacientiem pēc 75 gadu vecuma)	Bez sākotnējas i.v. <i>bolus</i> injekcijas, 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. ik pēc 24 stundām

Ieteicamie devas pielāgojumi neattiecas uz hemodialīzes indikāciju.

Vidēji smagi un viegli nieru darbības traucējumi

Lai gan nav ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min), ieteicama rūpīga klīniska novērošana.

Lietošanas veids

Inhixa nav indicēts intramuskulārai lietošanai, tādēļ to nedrīkst ievadīt šādā veidā.

Venozas trombembolijas profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas, DzVT un PE ārstēšanai, ilgstošai DzVT un PE ārstēšanai pacientiem ar aktīvu vēzi, nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāli jāievada s.c. injekciju veidā.

- Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu i.v. *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko s.c. injekcija.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā ieteicams ievadīt, izmantojot dialīzes kontūra arteriālo līniju.

Vienreizējai lietošanai paredzētā pilnšļirce ir gatava tūlītējai lietošanai.

Izmantojot ampulas vai vairākdevu flakonus, ieteicams izmantot tuberkulīna vai ekvivalentu šļirci, lai nodrošinātu atbilstošu zāļu tilpuma paņemšanu.

S.c. injekcijas tehnika

Injekciju vēlams veikt, pacientam atrodoties guļus stāvoklī. Enoksaparīna nātrija sāli ievada dziļas s.c. injekcijas veidā.

Izmantojot pilnšļirci, pirms injekcijas no šļirci nedrīkst izspiest gaisa pūslīti, lai izvairītos no zāļu zuduma. Ja, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, jāpielāgo injicējamais zāļu daudzums, jāizmanto graduētās pilnšļirci, lai sasniegtu vajadzīgo tilpumu, pirms injekcijas likvidējot lieko daudzumu. Lūdzam ņemt vērā, ka dažos gadījumos precīza deva nav iespējama šļirci mērietaļu dēļ, un tādā gadījumā tilpums jānoapaļo līdz tuvākajai iedaļai.

Zāles pārmaiņus jāievada anterolaterāli vai posterolaterāli vēdera sienā kreisajā un labajā pusē.

Adata visā garumā vertikāli jāievada ādas krokā, kas tiek saudzīgi turēta starp īkšķi un rādītājpirkstu. Ādas kroku nedrīkst atlaist, kamēr injekcija nav pabeigta. Pēc ievadīšanas injekcijas vietu nedrīkst berzēt.

Piezīme par pilnšļircēm ar automātisko drošības sistēmu: injekcijas beigās sāk darboties drošības sistēma (skatīt norādījumus 6.6. apakšpunktā).

Ja pacients zāles ievada patstāvīgi, viņam jāievēro instrukcijas, kas sniegtas šo zāļu iepakojumam pievienotajā pacientiem paredzētajā lietošanas instrukcijā.

I.v. (bolus) injekcija (tikai akūta STEMI indikācijai)

Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu i.v. *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko s.c. injekcija.

I.v. injekcijai var izmantot vai nu vairākdevu flakonu, vai pilnšļirci.

Enoksaparīna nātrijs jāievada caur i.v. līniju. To nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm. Lai izvairītos no enoksaparīna nātrijs sāls iespējamās sajaukšanas ar citām zālēm, izvēlēta i.v. pieeja pirms un pēc enoksaparīna nātrijs sāls i.v. *bolus* ievadīšanas jāizskalo ar pietiekamu daudzumu nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma vai 5% glikozes šķīduma ūdenī injekcijām, lai attīrītu zāļu ievadīšanas pieslēgvietu. Enoksaparīna nātrijs sāli drīkst droši ievadīt kopā ar parastu nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām.

Sākotnējā 3000 SV (30 mg) bolus injekcija

Sākotnējai 3000 SV (30 mg) *bolus* injekcijai, izmantojot graduētu enoksaparīna nātrijs sāls pilnšļirci, liekais šķidrums ir jāizvada, lai šļircē paliktu tikai 3000 SV (30 mg). 3000 SV (30 mg) devu tad var ievadīt tieši i.v. līnijā.

Papildu bolus injekcija PCI gadījumā, kad pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas

Pacientiem, kuriem veic PCI, jāievada papildu i.v. *bolus* deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg), ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Lai precīzi injicētu nelielu šķidruma tilpumu, zāles ieteicams atšķaidīt līdz 300 SV/mL (3 mg/mL).

Lai iegūtu šķīdumu ar koncentrāciju 300 SV/mL (3 mg/mL), izmantojot 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrijs sāls pilnšļirci, ieteicams lietot 50 ml infūziju maisu (t.i., izmantojot vai nu nātrijs hlorīda 9 mg/mL (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām), rīkojoties šādi: ar šļirci paņemiet no infūziju maisa 30 ml un likvidējiet šo šķidrumu. Pie maisā atlikušajiem 20 ml injicējiet visu 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrijs sāls pilnšļirces saturu. Uzmanīgi sajauciet maisa saturu. Paņemiet ar šļirci nepieciešamo atšķaidītā šķīduma daudzumu ievadīšanai i.v. līnijā.

Pēc atšķaidīšanas injicējamo tilpumu var aprēķināt, izmantojot formulu [atšķaidītā šķīduma tilpums (ml) = pacienta ķermeņa masa (kg) x 0,1] vai izmantojot tālāk doto tabulu. Atšķaidījumu ieteicams sagatavot tieši pirms lietošanas.

Caur i.v. līniju injicējamais tilpums pēc atšķaidīšanas ar koncentrāciju 300 SV (3 mg)/ml

Ķermeņa masa	Nepieciešamā deva	Injicējamais tilpums
	30 SV/kg (0,3 mg/kg)	pēc atšķaidīšanas līdz galīgajai koncentrācijai 300 SV (3 mg)/ml
[kg]	SV	[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 arteriālajā līnijā

Zāles ievada caur dialīzes kontūra arteriālo līniju trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un perorālajiem antikoagulantiem

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un K vitamīna antagonistiem (KVA)

Klīniskā novērošana un laboratoriskie izmeklējumi [protrombīna laiks, ko izsaka kā starptautisko standartizēto koeficientu (*International Normalised Ratio*, INR)] jāintensificē, lai monitorētu KVA efektu.

Tā kā paiet laiks, pirms tiek sasniegts KVA maksimālais efekts, enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina, lietojot konstantu devu, kamēr vien tas ir nepieciešams, lai INR divās secīgās pārbaudēs paliktu attiecīgajai indikācijai vēlamajā terapeitiskajā diapazonā.

Pacientiem, kuri lieto KVA, KVA lietošana jāpārtrauc, un pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jālieto, kad INR vērtība ir nokritusies zem terapeitiskā diapazona.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un tiešas darbības perorālajiem antikoagulantiem (direct oral anticoagulants, DOAC)

Pacientiem, kuri lieto enoksaparīna nātrija sāli, enoksaparīna nātrija sāls lietošana jāpārtrauc un jāsāk lietot DOAC 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jālieto nākamā plānotā enoksaparīna nātrija sāls deva, vai saskaņā ar DOAC lietošanas norādījumiem.

Pacientiem, kuri lieto DOAC, pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jāievada laikā, kad būtu jālieto nākamā DOAC deva.

Lietošana spinālās/epidurālās anestēzijas vai lumbālās punkcijas apstākļos

Ja ārsts pieņem lēmumu veikt antikoagulāciju epidurālās vai spinālās anestēzijas vai analgēzijas vai lumbālās punkcijas kontekstā, neiraksiālu hematomu riska dēļ nepieciešama rūpīga neiroloģiskā novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- Profilaktiskās devās

Starp pēdējo profilaktiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 12 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara.

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida vismaz 12 stundas.

Pacienti, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 24 stundām.

Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) lietošanas sākšana 2 stundu laikā pirms operācijas nav savietojama ar neiraksiālu anestēziju.

- Terapeitiskās devās

Starp pēdējo terapeitiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 24 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida 24 stundas.

Pacienti, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 48 stundām.

Pacienti, kuriem šīs zāles lieto divreiz dienā (t.i., 75 SV/kg (0,75 mg/kg) divreiz dienā vai 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā), jāizlaiž enoksaparīna nātrija sāls otrā deva, lai tiktu nodrošināts pietiekams laiks pirms katetra ievietošanas vai izņemšanas.

Šajos laika punktos jāņem vērā ir nosakāma anti-Xa koncentrācija, un šāda nogaidīšana negarantē izvairīšanos no neiraksiālas hematomas.

Līdzīgi jāapsver iespēja nelietot enoksaparīna nātrija sāli vismaz 4 stundas pēc spinālās vai epidurālās punkcijas vai pēc katetra izņemšanas. Nogaidīšanai jābūt balstītai uz ieguvuma un riska novērtējumu, ņemot vērā gan trombozes risku, gan asiņošanas risku procedūras un pacienta riska faktoru kontekstā.

4.3. Kontrindikācijas

Enoksaparīna nātrija sāls ir kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret enoksaparīna nātrija sāli, heparīnu vai tā atvasinājumiem, tai skaitā citiem mazmolekulārajiem heparīniem (*low molecular weight heparins*, LMWH), vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- ar anamnēzē esošu imūnsistēmas mediētu heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT) pēdējo 100 dienu laikā vai cirkulējošu antivielu klātbūtni (skatīt arī 4.4. apakšpunktu);
- ar aktīvu klīniski nozīmīgu asiņošanu un stāvokļiem ar augstu asiņošanas risku, tai skaitā nesen pārciestu hemorāģisku insultu, gastrointestinālu čūlu, ļaundabīgu audzēju ar augstu asiņošanas risku, nesen pārciestu galvas smadzeņu, spinālu vai oftalmoloģisku operāciju, apstiprinātu barības vada vēnu varikozu vai aizdomām par to, arteriovenozām patoloģijām, asinsvadu aneirismām vai būtiskiem intraspinaliem vai intracerebrāliem asinsvadu bojājumiem;
- kuriem veic spinālu vai epidurālu anestēziju, vai lokāli-reģionālu anestēziju, kad iepriekšējo 24 stundu laikā terapijā izmantots enoksaparīna nātrija sāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

LMWH ir bioloģiskas izcelsmes zāles. Lai uzlabotu bioloģisko zāles izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārēja informācija

Enoksaparīna nātrija sāli nedrīkst aizstāt (vienību pret vienību) ar citiem LMWH un otrādi. Šīm zālēm ir atšķirīgs ražošanas process, molmasa, specifiskā anti-Xa un anti-IIa aktivitāte, vienības, devas un klīniskā efektivitāte un drošums. Tas izraisa farmakokinētikas un ar to saistītās bioloģiskās aktivitātes

(piemēram, antitrombīna aktivitātes un mijiedarbības ar trombocītiem) atšķirības. Tādēļ nepieciešama īpaša vērība un norādījumu ievērošana par katru konkrēto zāļu lietošanu.

HIT anamnēzē (>100 dienu)

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem, kuriem anamnēzē pēdējo 100 dienu laikā ir imūnsistēmas mediēta HIT, vai cirkulējošu antiviēlu klātbūtnē, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Cirkulējošas antiviēlas var saglabāties vairākus gadus.

Enoksaparīna nātrija sāls īpaši piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē (>100 dienu) ir heparīna inducēta trombocitopēnija bez cirkulējošām antiviēlām. Lēmums lietot enoksaparīna nātrija sāli tādā gadījumā pieņemams tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas un pēc tam, kad izvērtētas iespējas izmantot alternatīvu terapiju bez heparīna (piemēram, danaparoīda nātrija sāli vai lepirudīnu).

Trombocītu skaita uzraudzība

Pacientiem, kuriem trombocītu skaits ir mazāks par 80 G/l, ārstēšanu ar antikoagulantiem var apsvērt tikai individuāli, un ir ieteicama rūpīga uzraudzība.

Antiviēlu mediētas HIT risks pastāv, arī lietojot LMWH. Ja rodas trombocitopēnija, tas parasti notiek laikā starp 5. un 21. dienu pēc enoksaparīna nātrija sāls terapijas uzsākšanas.

Lielāks HIT risks ir pacientiem pēc ķirurģiskām operācijām, galvenokārt pēc kardioķirurģiskām operācijām, un pacientiem, kuriem ir vēzis.

Tādēļ pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas sākšanas un pēc tam regulāri ārstēšanas laikā ieteicams noteikt trombocītu skaitu.

Ja ir klīniski simptomi, kas liecina par HIT (jebkāda jauna arteriālas un/vai venozas trombembolijas epizode, jebkāds sāpīgs ādas bojājums injekcijas vietā, jebkādas alerģiskas vai anafilaktoīdas reakcijas uz ārstēšanu), jānosaka trombocītu skaits. Pacientiem jābūt informētiem, ka var rasties šādi simptomi un ka tādā gadījumā viņiem jāinformē primārās aprūpes ārstu.

Praksē, ja novēro un apstiprina nozīmīgu trombocītu skaita samazināšanos (par 30 līdz 50% no sākotnējās vērtības), enoksaparīna nātrija sāls lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jāsāk lietot cita antikoagulanta terapija, kas nav heparīns.

Asiņošana

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, iespējama asiņošana jebkurā vietā. Ja rodas asiņošana, jānosaka asiņošanas vieta un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Enoksaparīna nātrija sāls, tāpat kā jebkura cita antikoagulanta terapija, piesardzīgi jālieto, ja ir palielināta asiņošanas iespējamība, piemēram, šādos gadījumos:

- hemostāzes traucējumi;
- peptiska čūla anamnēzē;
- nesen pārciests išēmisks insults;
- smaga arteriālā hipertensija;
- nesen pārciesta diabētiskā retinopātija;
- neiroloģiska vai oftalmoloģiska operācija;
- lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laboratoriskās analīzes

Lietojo devas, kas paredzētas venozas trombembolijas profilaksei, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē asiņošanas laiku un vispārējos asinsreces testus, kā arī trombocītu agregāciju vai fibrinogēna saistīšanos pie trombocītiem.

Lietojo lielākas devas, var palielināties aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTL) un aktivētais recēšanas laiks (ARL). aPTL un ARL palielināšanās lineāri nekorelē ar pieaugošo enoksaparīna nātrija sāls antitrombotisko aktivitāti, tāpēc tie nav piemēroti un droši raksturlielumi enoksaparīna nātrija sāls aktivitātes kontrolei.

Spinālā/epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija

24 stundu laikā pēc terapeitisku enoksaparīna nātrija sāls devu lietošanas nedrīkst veikt spinālo/epidurālo anestēziju vai lumbālo punkciju (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Ziņots par neiraksiālas hematomas gadījumiem, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar spinālo/epidurālo anestēziju vai spinālas punkcijas procedūrām, kā rezultātā tiek panākta ilgstoša vai paliekoša paralīze. Lietojot enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā vai mazākā devā, šie notikumi ir reti. Lielāks šādu notikumu risks ir tad, ja pēcoperācijas periodā izmanto epidurālus ilgkatetrus, vienlaicīgi lieto vēl citas zāles, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), ja veic traumatisku vai atkārtotu epidurālu vai spinālu punkciju vai pacientiem, kuriem anamnēzē ir mugurkaula ķirurģiskā operācija vai mugurkaula deformācija.

Lai mazinātu iespējamo asiņošanas risku, kas rodas, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar epidurālo vai spinālo anestēziju/analģēziju, jāņem vērā enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskās īpašības (skatīt 5.2. apakšpunktu). Epidurālā katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālo punkciju vislabāk veikt tad, kad enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta efekts ir zems, tomēr precīzs laiks, kādā katram pacientam tiek sasniegts pietiekams zems antikoagulanta efekts, nav zināms. Uz pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir no 15 līdz 30 ml minūtē, attiecināmi papildu apsvērumi, jo viņiem enoksaparīna nātrija sāls no organisma izvadās lēnāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja ārsts izlemj lietot antikoagulantu epidurālās vai spinālās anestēzijas/analģēzijas vai lumbālās punkcijas laikā, nepieciešama bieža uzraudzība, lai konstatētu jebkādas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomus, piemēram, sāpes muguras viduslīnijā, jušanas un kustību traucējumus (apakšējo ekstremitāšu nejutīgums vai vājums), zarnu un/vai urīnpūšļa disfunkcija. Pacienti jābrīdina, ka nekavējoties jāziņo par jebkuru no iepriekš minētajām pazīmēm vai simptomiem. Ja ir aizdomas par spinālas hematomas pazīmēm vai simptomiem, jāskatīta neatliekama diagnostika un ārstēšana, tai skaitā jāapsver muguras smadzeņu dekompresija, lai gan šāda ārstēšana var nenovērst vai nekoriģēt neiroloģiskas sekas.

Ādas nekroze/ādas asinsvadu iekaisums

Saistībā ar LMWH lietošanu ir ziņots par ādas nekrozi un ādas asinsvadu iekaisumu, un tādā gadījumā šo zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Perkutānas koronārās revaskularizācijas procedūras

Lai mazinātu asiņošanas risku pēc manipulācijām ar asinsvadiem nestabilas stenokardijas, NSTEMI un akūta STEMI ārstēšanas laikā, precīzi jāievēro ieteiktie intervāli starp enoksaparīna nātrija sāls injicētajām devām. Pēc PCI ir svarīgi panākt hemostāzi punkcijas vietā. Ja izmanto noslēgšanas ierīci, slūžu var izņemt nekavējoties. Ja izmanto manuālu kompresijas metodi, slūžu var izņemt 6 stundas pēc pēdējās i.v. vai s.c. enoksaparīna nātrija sāls injekcijas. Ja ārstēšana ar enoksaparīna nātrija sāli jāturpina, nākamā plānotā deva jāievada ne agrāk kā 6 līdz 8 stundas pēc slūžas izņemšanas. Jāvēro, vai procedūras vietā nav asiņošanas vai hematomas veidošanās pazīmju.

Akūts infekciozs endokardīts

Cerebrālas asiņošanas riska dēļ heparīnu parasti neiesaka lietot pacientiem ar akūtu infekciozu endokardītu. Ja tā lietošana uzskatāma par absolūti nepieciešamu, lēmums jāpieņem tikai pēc rūpīgas individuālas ieguvuma un riska izvērtēšanas.

Mehāniskas sirds vārstuļu protēzes

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Ziņots par atsevišķiem sirds vārstuļu protēžu trombozes gadījumiem pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Šo gadījumu izvērtēšanu ierobežo jaucējfaktori, tai skaitā blakusslimības, un nepietiekami klīniskie dati. Dažos no šiem gadījumiem tromboze radās grūtniecēm, un tā bija par iemeslu mātes un augļa nāvei.

Grūtnieces ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana trombu veidošanās profilaksei grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Klīniskajā pētījumā grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā) trombembolijas riska mazināšanai, 2 no 8 sievietēm izveidojās trombi, kas izraisīja vārstuļa blokādi un mātes un augļa nāvi. Ir saņemti atsevišķi pēcreģistrācijas ziņojumi par vārstuļu trombozi grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuras lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Grūtniecēm ar

mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm var būt lielāks trombembolijas risks.

Gados vecāki cilvēki

Lietojot profilaktisku devu, gados vecākiem cilvēkiem nav novērota palielināta nosliece uz asiņošanu. Lietojot terapeitisku devu, gados vecākiem pacientiem (īpaši pacientiem no astoņdesmit gadu vecuma) var būt palielināts asiņošanas komplikāciju risks. Pacientiem pēc 75 gadu vecuma, kuriem ārstē STEMI, ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība, un var apsvērt devas samazināšanu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem palielinās enoksaparīna nātrija sāls ietekme, kas palielina asiņošanas risku. Šiem pacientiem ieteicams veikt rūpīgu klīnisku uzraudzību, un var apsvērt bioloģisku uzraudzību, veicot anti-Xa aktivitātes mērījumu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15-30 ml/min) ieteicama terapeitiskās un profilaktiskās devas pielāgošana, jo ir būtiski palielināta enoksaparīna nātrija sāls ietekme (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ieteikumu par devas pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min) nav.

Aknu darbības traucējumi

Palielinātas asiņošanas iespējamības dēļ enoksaparīna nātrija sāls piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi. Devas pielāgošana, pamatojoties uz anti-Xa līmeņa uzraudzību, pacientiem ar aknu cirozi nav uzticama un netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Neliela ķermeņa masa

Sievietēm ar nelielu ķermeņa masu (<45 kg) un vīriešiem ar nelielu ķermeņa masu (<57 kg), lietojot profilaktisku devu (nekorģējot atbilstoši ķermeņa masai), novērota enoksaparīna nātrija sāls ietekmes pastiprināšanās, kas var radīt palielinātu asiņošanas risku. Tāpēc šādiem pacientiem ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aptaukošanos

Pacientiem ar aptaukošanos ir lielāks trombembolijas risks. Profilaktisku devu drošums un efektivitāte pacientiem ar aptaukošanos (KMI >30 kg/m²) nav pilnībā noteikta, un nav vienprātības par devu pielāgošanu. Rūpīgi jāvēro, vai šādiem pacientiem nerodas trombembolijas pazīmes un simptomi.

Hiperkaliēmija

Heparīni var nomākt aldosterona sekrēciju virsnierēs, izraisot hiperkaliēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem ar cukura diabētu, hronisku nieru mazspēju vai esošu metabolisku acidozi, kā arī pacientiem, kuri lieto zāles, par kurām zināms, ka tās palielina kālija daudzumu organismā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Regulāri jānosaka kālija koncentrācija plazmā, it īpaši riska grupas pacientiem.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze

Par akūtu ģeneralizētu ekzantematozu pustulozi (AGEP) saistībā ar enoksaparīna lietošanu ir ziņots biežumā “nav zināmi”. Zāļu parakstīšanas brīdī pacientiem jāizstāsta par tās pazīmēm un simptomiem un jālūdz rūpīgi novērot ādas reakcijas. Ja parādās pazīmes un simptomi, kuri liecina par šādu reakciju, nekavējoties jāpārtrauc enoksaparīna lietošana un jāapsver alternatīva ārstēšanas metode (pēc vajadzības).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama:

Zāles, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas ir ieteicams pārtraukt lietot dažus līdzekļus, kas ietekmē hemostāzi, ja vien tie nav absolūti indicēti. Ja kombinācija ir indicēta, enoksaparīna nātrija sāls jālieto, nepieciešamības gadījumā nodrošinot rūpīgu klīnisko un laboratorisko uzraudzību. Tādas zāles ir, piemēram:

- sistēmiski salicilāti, acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās un NPL, tai skaitā ketorolaks;
- citi trombolītiskie līdzekļi (piemēram, alteplāze, reteplāze, streptokināze, tenekteplāze, urokināze) un antikoagulanti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība:

Šādas zāles vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli var lietot, ievērojot piesardzību:

- *Citas hemostāzi ietekmējošas zāles, piemēram:*
 - trombocītu agregācijas inhibitori, arī acetilsalicilskābe antiagreganta devā (kardioprotekcijai), klopidoģrels, tiklopidīns un glikoproteīna IIb/IIIa antagonisti, kas indicēti akūta koronārā sindroma ārstēšanai, – asiņošanas riska dēļ;
 - dekstrāns 40;
 - sistēmiskie glikokortikosteroīdi.
- *Zāles, kuras paaugstina kālija līmeni*

Zāles, kas paaugstina kālija līmeni serumā, drīkst lietot vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli, ja vien tiek nodrošināta rūpīga klīniskā un laboratoriskā uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Cilvēkiem nav pierādīts, ka enoksaparīns šķērsotu placentāro barjeru otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā. Informācija par pirmo trimestri nav pieejama. Pētījumos ar dzīvniekiem fetotoksicitātes vai teratogenitātes pazīmes nav konstatētas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka placentu enoksaparīns šķērso minimāli.

Enoksaparīna nātrija sāli grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja ārsts to uzskata par viennozīmīgi nepieciešamu.

Rūpīgi jāvēro, vai grūtniecēm, kuras lieto enoksaparīna nātrija sāli, nerodas asiņošana vai pārmērīga antikoagulācija, un viņas jābrīdina par asiņošanas risku. Kopumā dati liecina, ka nav pierādīts palielināts asiņošanas, trombocitopēnijas vai osteoporozes risks, salīdzinot ar sievietēm, kuras nav grūtnieces, izņemot risku grūtniecēm ar sirds vārstuļu protēzēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja ir plānota epidurālā anestēzija, pirms tās ieteicams atteikties no ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nemainīts enoksaparīns cilvēkam izdalās krūts pienā. Žurkām laktācijas periodā enoksaparīns vai tā metabolīti pienā nonāk ļoti nelielā daudzumā.

Enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās pēc perorālas lietošanas ir maz ticama. Inhixa var lietot laktācijas periodā.

Fertilitāte

Klīnisku datu par enoksaparīna nātrija sāls ietekmi uz fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta nekāda ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enoksaparīna nātrija sāls neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Enoksaparīna nātrija sāls vērtēts vairāk kā 15 000 pacientu, kuri lietojuši enoksaparīna nātrija sāli klīniskajos pētījumos. Tie ietvēra 1776 DzVT profilakses gadījumus pēc oetopēdiskas vai vēdera dobuma operācijas pacientiem ar trombembolisku komplikāciju risku, 1169 DzVT profilakses gadījumus pacientiem ar akūtu slimību un smagiem kustību ierobežojumiem, 559 DzVT ārstēšanas gadījumus ar PE vai bez tās, 1578 nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanas gadījumus un 10 176 akūta STEMI ārstēšanas gadījumus.

Enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma šajos klīniskajos pētījumos bija atkarīga no indikācijām. Enoksaparīna nātrija sāls deva dziļo vēnu trombozes profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas vai akūti slimiem pacientiem ar ierobežotu kustību spēju bija 4000 SV (40 mg) s.c. vienreiz dienā. Ārstējot DzVT ar PE vai bez tās, enoksaparīna nātrija sāls deva pacientiem, kuriem to lietoja, bija vai nu 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām vai 150 SV/kg (1,5 mg/kg) s.c. deva vienreiz dienā. Klīniskajos pētījumos par nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanu deva bija 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, bet klīniskajā pētījumā par akūta STEMI ārstēšanu enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma bija 3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcija, pēc tam lietojot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām.

Klīniskajos pētījumos biežākās ziņotās blakusparādības bija asiņošana, trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4. apakšpunktu un sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts").

Enoksaparīna drošuma profils ilgstošai DzVT un PE ārstēšanai pacientiem ar aktīvu vēzi ir līdzīgs enoksaparīna drošuma profilam DzVT un PE ārstēšanai.

Ārstējot ar enoksaparīnu, ir saņemti ziņojumi par akūtu ģeneralizētu ekzantematozu pustulozi (AGEP) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Citas klīniskajos pētījumos novērotās un pēcreģistrācijas periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības (ar * apzīmētas pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības).

Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\leq 1/10$), bieži ($\leq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\leq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\leq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

- Bieži: asiņošana, hemorāģiska anēmija*, trombocitopēnija, trombocitoze
- Reti: eozinofīlija*
- Reti: imūnalerģiskas trombocitopēnijas ar trombozi gadījumi; dažos no tiem kā trombozes komplikācija bija orgānu infarkts vai locekļu išēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Imūnās sistēmas traucējumi

- Bieži: alerģiska reakcija
- Reti: anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, tai skaitā šoks*

Nervu sistēmas traucējumi

- Bieži: galvassāpes*

Asinsvadu sistēmas traucējumi

- Reti: spināla hematoma* (vai neiraksiāla hematoma). Šo reakciju rezultātā radušies dažādas pakāpes neiroloģiski bojājumi, tai skaitā ilgstoša vai paliekoša paralīze (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

- Ļoti bieži: paaugstināts aknu enzīmu līmenis (galvenokārt transamināzes, kuru koncentrācija > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu)
- Retāk: hepatocelulārs aknu bojājums*
- Reti: holestātisks aknu bojājums*

Ādas un zemādas audu bojājumi

- Bieži: nātrene, nieze, eritēma
- Retāk: bullozs dermatīts
- Reti: alopecija*
- Reti: ādas vaskulīts*, ādas nekroze,* kas parasti rodas injekcijas vietā (pirms šiem notikumiem parasti bijusi purpura vai eritematozi, sāpīgi ādas bojājumi ar infiltrāciju). Mezgliņi injekcijas vietā* (iekaisuma mezgliņi, kas nebija cistiski enoksaparīna ieslēgumi). Tie izzūd pēc dažām dienām, un tiem nevajadzētu būt par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai.
- Nav zināmi: akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze (AGEP).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

- Reti: osteoporoze* pēc ilgstošas terapijas (kuras ilgums pārsniedz 3 mēnešus)

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

- Bieži: hematoma injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, cita reakcija injekcijas vietā (piemēram, tūska, asiņošana, paaugstināta jutība, iekaisums, sacietējums, sāpes vai reakcija)
- Retāk: lokāls kairinājums; ādas nekroze injekcijas vietā

Izmeklējumi

- Reti: hiperkaliēmija (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošana

Tā ietvēra apjomīgu asiņošanu, kas kopumā novērota 4,2% pacientu (ķirurģiskie pacienti). Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls iznākums. Ķirurģiskajiem pacientiem asiņošanas komplikācijas uzskatīja par būtiskām: (1) ja asiņošana izraisījusi būtisku klīnisku notikumu; (2) ja tā saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos par ≤ 2 g/dl vai 2 vai vairāk asins preparātu vienību pārlišanu. Retroperitoneāla un intrakraniāla asiņošana vienmēr tika uzskatīta par būtisku.

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, asiņošana var rasties šādu saistīto riska faktoru klātbūtnē: organiski bojājumi, kas var asiņot, invazīvas procedūras vai vienlaicīga hemostāzi ietekmējošu zāļu lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	<i>Ļoti bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Reti:</i> Retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a	<i>Ļoti bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Retāk:</i> Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži^b:</i> Asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Reti:</i> Retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Retāk:</i> Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana

^a: piemēram, hematoma, ekhimoze, izņemot ekhimozi injekcijas vietā, brūces hematoma, hematūrija, asiņošana no deguna un gastrointestināla asiņošana.

^b: biežums, pamatojoties uz retrospektīvu reģistra pētījumu, kurā piedalījās 3526 pacientus (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4 apakšpunktu – trombocītu skaita kontrole)

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	<i>Ļoti bieži:</i> Trombocitozes ^β <i>Bieži:</i> Trombocitopēnija	<i>Retāk:</i> Trombocitopēnija	<i>Ļoti bieži:</i> Trombocitoze ^β <i>Bieži:</i> Trombocitopēnija	<i>Nav zināmi:</i> Trombocitopēnija	<i>Retāk:</i> Trombocitopēnija	<i>Bieži:</i> Trombocitoze ^β Trombocitopēnija <i>Ļoti reti:</i> Imūnalerģiska trombocitopēnija

^β: Trombocītu koncentrācijas palielināšanās >400 g/l.

Pediatriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte bērniem nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamajām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Enoksaparīna nātrija sāls nejauša pārdozēšana pēc i.v., ekstrakorporālas vai s.c. ievadīšanas var izraisīt hemorāģiskas komplikācijas. Pēc perorālu, pat lielu, devu lietošanas enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās ir maz iespējama.

Ārstēšana

Antikoagulanta ietekmi lielā mērā var neitralizēt, lēni i.v. injicējot protamīnu. Protamīna deva ir atkarīga no injicētās enoksaparīna nātrija sāls devas; 1 mg protamīna neitralizē 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta ietekmi, ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts iepriekšējo 8 stundu laikā. Ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts vairāk nekā 8 stundas pirms protamīna lietošanas vai ja noteikts, ka nepieciešama otra protamīna deva, var ievadīt 0,5 mg protamīna infūziju uz 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls. Ja pēc enoksaparīna nātrija sāls injicēšanas pagājušas vairāk kā 12 stundas, protamīna ievadīšana var nebūt nepieciešama. Tomēr, pat lietojot lielas protamīna devas, enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitāte nekad netiek neitralizēta pilnībā (maksimāli aptuveni 60% apmērā) (skatīt protamīna sāļu parakstīšanas informāciju).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, heparīna grupa. ATĶ kods: B01A B05

Inhixa ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamiskā iedarbība

Enoksaparīns ir LMWH, kura vidējā molmasa ir aptuveni 4500 daltonu, pie kādas standarta heparīna antitrombotiskā un antikoagulanta aktivitāte ir disociējusi. Aktīvā viela ir nātrija sāls.

In vitro attīrītā sistēmā enoksaparīna nātrija sāļi ir augsta anti-Xa aktivitāte (aptuveni 100 SV/mg) un zema anti-IIa vai antitrombīna aktivitāte (aptuveni 28 SV/mg), ar attiecību 3.6. Cilvēka organismā šo antikoagulanta aktivitāti mediē anti-trombīns III (ATIII), rezultātā radot anti-trombotisku aktivitāti.

Bez enoksaparīna anti-Xa/IIa aktivitātes tā papildu antitrombotiskās un pretiekaisuma īpašības ir konstatētas veseliem cilvēkiem un pacientiem, kā arī preklīniskajos modeļos.

Tās ietver no ATIII atkarīgu citu asinsreces faktoru, piemēram, VIIa faktora, inhibīciju, endogēnā audu faktora ceļa inhibitora (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI) atbrīvošanās indukciju, kā arī samazinātu fon Vilebranda faktora (*von Willebrand factor*, vWF) atbrīvošanos no asinsvadu endotēlija asinsritē. Zināms, ka šie faktori veicina enoksaparīna nātrija sāls vispārējo antitrombotisko darbību.

Lietojot profilaktiski, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē aPTL. Lietojot terapeitiski, aPTL maksimālās aktivitātes laikā var būt 1,5-2,2 reizes ilgāks salīdzinājumā ar kontroles laiku.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ar ķirurģisku operāciju saistītas venozas trombembolijas profilakse

Paildzināta VTE profilakse pēc ortopēdiskas operācijas

Dubultmaskētā pētījumā par paildzinātu profilaksi pacientiem, kuriem veic gūžas protezēšanas operāciju, 179 pacienti saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) s.c., tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=90) vienreiz dienā s.c., vai placebo (n=89). DzVT sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā; netika saņemti ziņojumi par PE. Būtiska asiņošana neradās.

Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Placebo vienreiz dienā s.c. n (%)
Visi paildzinātajā profilaksē ārstētie pacienti	90 (100)	89 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits	6 (6,6)	18 (20,2)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimāla DzVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,008		
[#] p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,537		

Otrajā dubultmaskētajā pētījumā 262 pacienti bez venozas trombembolijas, kuriem veica gūžas protezēšanas operāciju un kuri hospitalizācijas laikā sākotnēji saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) s.c., tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=131) vienreiz dienā s.c., vai placebo (n=131). Līdzīgi kā pirmajā pētījumā, VTE sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā, vērtējot gan kopējo VTE gadījumu skaitu (21 enoksaparīna nātrija sāls grupā [16%] un 45 placebo grupā [34,4%]; p=0,001), gan proksimālas DzVT gadījumu skaitu (8 enoksaparīna nātrija sāls grupā [6,1%] un 28 placebo grupā [21,4%]; p<0,001). Starp enoksaparīna nātrija sāls un placebo grupu nekonstatēja būtiskas asiņošanas biežuma atšķirības.

Paildzināta VTE profilakse pēc onkoloģiskas ķirurģiskas operācijas

Dubultmaskētā daudzcentru pētījumā salīdzināja profilakses ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu un vienas nedēļas shēmu, vērtējot drošumu un efektivitāti 332 pacientiem, kam veica plānveida operāciju saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī. Pacienti 6 līdz 10 dienu garumā katru dienu saņēma enoksaparīna nātrija sāli (4000 SV (40 mg) s.c.), un pēc tam pēc nejaušības principa tika sadalīti grupās, lai vēl 21 dienas garumā saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli, vai placebo. 25. un 31. dienā vai agrāk, ja radās venozas trombembolijas simptomi, veica abpusēju venogrāfiju. Pacientus novēroja trīs mēnešus. Profilakse ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu garumā pēc ķirurģiskas operācijas saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī būtiski samazināja venogrāfiski pierādītas trombozes sastopamību salīdzinājumā ar profilaksi, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienas nedēļas garumā. Venozas trombembolijas biežums dubultmaskētā perioda beigās bija 12,0 % (n=20) placebo grupā un 4,8% (n=8) enoksaparīna nātrija sāls grupā; p=0,02. Tāda atšķirība bija saglabājusies arī pēc trim mēnešiem [13,8% salīdzinājumā ar 5,5% (n=23 salīdzinājumā ar 9), p=0,01]. Dubultmaskētajā vai novērošanas posmā nebija atšķirību asiņošanas vai citu komplikāciju biežuma ziņā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību, kas varētu ierobežot kustību spēju

Dubultmaskētā, daudzcentru, paralēlu grupu pētījumā enoksaparīna nātrija sāli 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. salīdzināja ar placebo DzVT profilaksē terapeitiskiem pacientiem ar būtiski ierobežotu kustību spēju akūtas slimības laikā (ko definēja kā <10 metrus lielu nostaigāto attālumu ≥3 dienu laikā). Šajā pētījumā piedalījās pacienti ar sirds mazspēju (III vai IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas); akūtu respiratoru mazspēju vai komplicētu hronisku respiratoru nepietiekamību, un akūtu infekciju vai akūtu reimatismu; ja šie traucējumi bija saistīti ar vismaz vienu VTE riska faktoru (vecums ≤75 gadi, vēzis, iepriekš bijusi VTE, aptaukošanās, varikozas vēnas, hormonālā terapija vai hroniska sirds vai respiratora mazspēja).

Pavisam pētījumā tika iesaistīti 1102 pacienti, un 1073 pacienti saņēma šīs zāles. Ārstēšana turpinājās 6 līdz 14 dienas (ilguma mediāna 7 dienas). Lietots devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c.,

enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja VTE sastopamību salīdzinājumā ar placebo. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Placebo n (%)
Visi akūtas slimības laikā zāles saņēmušie terapeitiskie pacienti	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimāla DzVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venoza trombembolija, kas ietvēra DzVT, PE un nāvi, par kuras cēloni uzskatīja trombemboliju * p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,0002			

Aptuveni 3 mēnešus pēc iesaistīšanas pētījumā VTE sastopamība enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) terapijas grupā bija saglabājusies būtiski mazāka nekā placebo grupā. Kopējais un būtiskas asiņošanas biežums placebo grupā bija attiecīgi 8,6% un 1,1%, enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) grupā — 11,7% un 0,3%, bet enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) grupā — 12,6% un 1,7%.

DzVT ar vai bez PE ārstēšana

Daudzcentru, paralēlo grupu pētījumā 900 pacienti ar akūtu DzVT apakšējās ekstremitātēs un ar PE vai bez tās tika randomizēti, lai stacionāra apstākļos saņemtu vai nu (i) enoksaparīna nātrija sāli 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā s.c., vai (ii) enoksaparīna nātrija sāli 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām s.c., vai (iii) heparīna i.v. *bolus* injekciju (5000 SV), pēc tam lietojot nepārtrauktu infūziju (ko ievadīja, lai panāktu aPTL no 55 līdz 85 sekundēm). Pavisam pētījumā tika randomizēti 900 pacienti, un visi pacienti saņēma šīs zāles. Visi pacienti saņēma arī varfarīna nātrija sāli (deva koriģēta atbilstoši protrombīna laikam, lai panāktu INR vērtību no 2,0 līdz 3,0); to sāka lietot 72 stundu laikā pēc tam, kad tika sāktas enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapija, un to turpināja lietot 90 dienu garumā. Enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapiju lietoja vismaz 5 dienas vai līdz brīdim, kad tika sasniegta varfarīna nātrija sāls INR mērķa vērtība. Abas enoksaparīna nātrija sāls shēmas bija ekvivalentas standarta heparīna terapijai, mazinot venozas trombembolijas (DzVT un/vai PE) recidīva risku. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā s.c. n (%)	Heparīna i.v. terapija, kas bija koriģēta atbilstoši aPTL n (%)
Visi zāles saņēmušie pacienti ar DzVT un PE vai bez tās	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Tikai DzVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimāla DzVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venoza trombembolija (DzVT un/vai PE) *95% ticamības intervāls, vērtējot kopējā VTE gadījumu skaita atšķirības starp ārstēšanas grupām, bija šāds: - enoksaparīna nātrija sāls vienreiz dienā salīdzinājumā ar heparīnu (no -3,0 līdz 3,5); - enoksaparīna nātrija sāls ik pēc 12 stundām salīdzinājumā ar heparīnu (no -4,2 līdz 1,7).			

Būtiskas asiņošanas biežums enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā grupā bija 1,7%, enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1,0 mg/kg) divreiz dienā grupā — 1,3%, bet heparīna grupā — 2,1%.

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstoša ārstēšana un recidīvu profilakse pacientiem ar aktīvu vēzi

Klīniskajos pētījumos ar ierobežotu pacientu skaitu recidivējošas venozās trombembolijas (VTE) biežuma rādītāji pacientiem, kuri tika ārstēti ar enoksaparīnu vienu vai divas reizes dienā 3 līdz 6 mēnešus, un pacientiem, kuri saņēma varfarīnu, ir salīdzināmi.

Efektivitāte reālās dzīves apstākļos tika novērtēta 4451 pacienta grupā ar simptomātisku VTE un aktīvu vēzi no daudznacionālā VTE un citu trombotisku stāvokļu pacientu reģistra RIETE. 3526 pacienti saņēma subkutāni enoksaparīnu līdz 6 mēnešiem, bet 925 pacienti saņēma subkutāni tinzaparīnu vai dalteparīnu. No 3526 pacientiem, kuri tika ārstēti ar enoksaparīnu, 891 pacients saņēma 1,5 mg/kg vienu reizi dienā kā sākotnējo terapiju, ārstēšanu turpinot 6 mēnešus (tikai vienu reizi dienā), 1854 pacienti saņēma sākotnēji 1,0 mg/kg divas reizes dienā, ārstēšanu turpinot 6 mēnešus, (tikai divas reizes dienā), un 687 pacienti kā sākotnējo terapiju saņēma 1,0 mg/kg divas reizes dienā, kam sekoja turpmāka ārstēšana 6 mēnešus ar 1,5 mg/kg vienu reizi dienā (divas reizes dienā - vienu reizi dienā). Vidējais ārstēšanas ilgums un mediāna līdz ārstēšanās shēmas maiņai bija attiecīgi 17 dienas un 8 dienas. Starp abām grupām nebija būtisku atšķirību attiecībā uz VTE recidīvu biežumu (skatīt tabulu), pie kam enoksaparīns atbilst iepriekš noteiktajam efektivitātes kritērijam 1,5 (HR koriģēts ar attiecīgiem kovariātiem 0,817, 95% TI: 0,499-1,336). Starp abām grupām nebija statistiski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz lielas asiņošanas (letālas vai bez letāla iznākuma) un nāves (jebkādu iemeslu dēļ) relatīvo risku (skatīt tabulu).

Tabula. Efektivitātes un drošuma rezultāti RIETECAT pētījumā

Rezultāts	Enoksaparīns n=3526	Cits LMWH n=925	Pielāgotas bīstamības koeficienti –
-----------	------------------------	--------------------	--

			enoksaparīns/cits LMWH [95% ticamības intervāls]
VTE recidīvs	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Liela asiņošana	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Neliela asiņošana	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Letālie gadījumi	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Tālāk ir sniegts pārskats par pacientu, kuri ir pabeiguši 6 mēnešu ārstēšanās kursu, rezultātiem katrā ārstēšanas shēmā, kas izmantota RIETECAT pētījumā:

Tabula. 6 mēnešu rezultāti pacientiem, kuri pabeidza 6 mēnešu ārstēšanās kursu dažādās shēmās

Rezultāts N (%) (95% TI)	Enoksap arīns visās shēmās	Enoksap arīns visās shēmās					ES atļauti LMWH
		Enoksap arīns 1x dienā	Enoksap arīns 2x dienā	Enoksap arīns 2x-1x dienā	Enoksap arīns 1x-2x dienā	Enoksap arīns Vairāk nekā viena maiņa	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE recidīvs	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%)
Liela asiņošana (letāla un bez letāla iznākuma)	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%)
Neliela asiņošana ar klīnisku nozīmi	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%)
Nāve jebkādu iemeslu dēļ	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%)
Letāla PE vai ar asiņošanu saistīta nāve	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 dati ar 95% TI

Nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 3171 pacients, kas bija iesaistīts pētījumā nestabilas stenokardijas vai miokarda infarkta bez Q zoba akūtā fāzē, tika randomizēti, lai kopā ar acetilsalicilskābi (no 100 līdz 325 mg dienā) saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli devā 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, vai nefrakcionētu heparīnu i.v. ik pēc 12 stundām, pielāgojot terapiju atkarībā no aPTL. Pacienti vajadzēja būt ārstētiem slimnīcā vismaz 2 un ne vairāk kā 8 dienas līdz klīniskā stāvokļa stabilizēšanai, revaskularizācijas procedūrām vai izrakstīšanai no slimnīcas. Pacienti bija jānovēro līdz 30 dienu garumā. Salīdzinot ar heparīnu, enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja kombinēto stenokardijas, miokarda infarkta un nāves sastopamību: 14. dienā tas bija samazinājies no 19,8 līdz 16,6% (relatīvā riska samazinājums par 16,2%). Šāds kombinētās sastopamības samazinājums bija saglabājies arī pēc 30 dienām (no 23,3 līdz 19,8%; relatīvā riska samazinājums par 15%).

Nebija būtisku atšķirību, vērtējot būtisku asiņošanu, lai gan asiņošana s.c. injekcijas vietā bija biežāka.

Akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 20 479 pacienti ar STEMI, kas bija piemēroti fibrinolītiskās terapijas saņemšanai, tika randomizēti, lai saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli vienā 3000 SV (30 mg) i.v. bolus injekcijā apvienojumā ar 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. devu, pēc tam ik pēc 12 stundām ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. injekcijas veidā, vai i.v. nefrakcionētu heparīnu, kas pielāgots aPTL, 48 stundu garumā. Visi pacienti vismaz 30 dienu garumā tika ārstēti arī ar acetilsalicilskābi.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem no 75 gadu vecuma enoksaparīna nātrija sāls dozēšanas stratēģija tika pielāgota. Enoksaparīna nātrija sāls s.c. injekcijas veica līdz pacienta izrakstīšanai no slimnīcas vai maksimāli astoņu dienu garumā (kas ir agrāk).

4716 pacientiem veica perkutānu koronāro intervenci ar antitrombotisku terapiju, lietojot maskētas pētāmās zāles. Tāpēc enoksaparīna nātrija sāls grupas pacientiem PCI veica, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (nemainot zāles) un izmantojot iepriekšējos pētījumos aprobēto shēmu, tas ir, nelietojot papildu devas, ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi mazāk nekā 8 stundas pirms balona piepūšanas, vai i.v. bolus injekcijas veidā ievadot 30 SV/kg (0,3 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls, ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Enoksaparīna nātrija sāls, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, būtiski samazināja primārā mērķa kritērija, kas bija kombinēts un ietvēra nāvi jebkāda cēloņa dēļ vai atkārtotu miokarda infarktu pirmo 30 dienu laikā pēc randomizācijas, sastopamību [9,9 procenti enoksaparīna nātrija sāls grupā un 12,0 procenti nefrakcionētā heparīna grupā]; relatīvā riska samazinājums bija 17 procenti ($p<0,001$). Ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli priekšrocības, par ko liecina vairāki efektivitātes raksturlielumi, parādījās pēc 48 stundām, kad bija vērojama atkārtota miokarda infarkta relatīvā riska samazināšanās par 35%, salīdzinot ar nefrakcionētā heparīna terapiju ($p<0,001$).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primāro mērķa kritēriju bija nemainīga visās nozīmīgākajās apakšgrupās, arī dalot pacientus pēc vecuma, dzimuma, infarkta lokalizācijas, diabēta anamnēzē, iepriekš bijuša miokarda infarkta, lietotā fibrinolītiskā līdzekļa veida un laika līdz ārstēšanai ar pētāmajām zālēm.

Ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, bija būtiska terapeitiska priekšrocība pacientiem, kuriem 30 dienu laikā pēc randomizācijas veica perkutānu koronāro intervenci (relatīvā riska samazinājums par 23 procentiem), vai pacientiem, kuri saņēma terapeitisku ārstēšanu (relatīvā riska samazinājums par 15 procentiem, attiecībā uz mijiedarbību $p=0,27$).

30 dienu saliktais mērķa kritērijs, kas ietvēra nāvi, atkārtotu miokarda infarktu vai intrakraniālu asiņošanu (tīrā klīniskā ieguvuma raksturlielums) enoksaparīna nātrija sāls grupā radās būtiski retāk (10,1%; $p<0,0001$) nekā heparīna grupā (12,2%), kas atbilst relatīvā riska samazinājumam par 17% par labu ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli.

Būtiskas asiņošanas sastopamība pēc 30 dienām enoksaparīna nātrija sāls grupā bija būtiski lielāka (2,1%; $p<0,0001$) nekā heparīna grupā (1,4%). Enoksaparīna nātrija sāls grupā bija lielāka gastrointestinālas asiņošanas sastopamība (0,5%) nekā heparīna grupā (0,1%), bet intrakraniālas asiņošanas sastopamība abās grupās bija līdzīga (0,8% enoksaparīna nātrija sāls grupā un 0,7% heparīna grupā).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primārajiem vērtētajiem raksturlielumiem, kas tika novērota pirmo 30 dienu laikā, saglabājās 12 mēnešus ilgā novērošanas periodā.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz literatūras datiem, enoksaparīna nātrija sāls lietošana 4000 SV (40 mg) devā pacientiem ar cirozi (B-C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir droša un efektīvi novērš portālo vēnu trombozi. Jāņem vērā, ka literatūras pētījumiem var būt ierobežojumi. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, jo šiem pacientiem ir palielināta asiņošanas iespējamība (skatīt 4.4. apakšpunktu), un oficiāli devas noteikšanas pētījumi pacientiem ar cirozi (A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav veikti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārējais raksturojums

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskie raksturlielumi pētīti galvenokārt attiecībā uz plazmas anti-Xa aktivitātes laiku un arī attiecībā uz anti-IIa aktivitāti, lietojot ieteikto devu, pēc vienreizējas un atkārtotas s.c. ievadīšanas un pēc vienreizējas i.v. ievadīšanas. Kvantitatīvi anti-Xa un anti-IIa farmakokinētisko aktivitāti noteica, izmantojot validētas amidolītiskās metodes.

Uzsūkšanās

Enoksaparīna nātrija sāls absolūtā biopieejamība pēc s.c. injekcijas, ņemot vērā anti-Xa aktivitāti, ir tuvu 100%.

Var izmantot atšķirīgas devas un zāļu formas, kā arī dozēšanas shēmas.

Vidējā maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā vērojama 3 līdz 5 stundas pēc s.c. injekcijas un atbilst aptuveni 0,2, 0,4, 1,0 un 1,3 anti-Xa SV/ml pēc tam, kad vienreizējas s.c. injekcijas veidā ievadīta attiecīgi 2000 SV, 4000 SV, 100 SV/kg vai 150 SV/kg deva (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg vai 1,5 mg/kg).

3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcija, pēc kuras tūlīt sāka lietot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, izraisīja sākotnējo maksimālo anti-Xa aktivitātes līmeni 1,16 SV/ml (n=16) un vidējo iedarbību, kas atbilst 88% no iedarbības līdzsvara koncentrācijā. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā ārstēšanas dienā.

Pēc 4000 SV (40 mg) atkārtotas s.c. ievadīšanas vienreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem vienreiz dienā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā dienā, un vidējā iedarbība ir par aptuveni 15% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas. Pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas s.c. ievadīšanas divreiz dienā līdzsvara fāze tiek sasniegta laikā no 3. līdz 4. dienai, un vidējā iedarbība ir aptuveni par 65% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas lietošanas, bet vidējā maksimālā un zemākā anti-Xa aktivitāte ir attiecīgi aptuveni 1,2 un 0,52 SV/ml.

Injekcijas tilpums un devas koncentrācija 100-200 mg/ml robežās neietekmē farmakokinētiskos raksturlielumus veseliem brīvprātīgajiem.

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika ieteicamo devu diapazonā šķiet lineāra.

Mainība vienam pacientiem un starp pacientiem ir zema. Pēc atkārtotas s.c. ievadīšanas zāles neuzkrājas.

Anti-IIa aktivitāte plazmā pēc s.c. ievadīšanas ir aptuveni desmit reižu mazāka nekā anti-Xa aktivitāte. Vidējo maksimālo anti-IIa aktivitāti novēro aptuveni 3 - 4 stundas pēc s.c. injekcijas, un pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas divreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas vienreiz dienā tā ir attiecīgi 0,13 SV/ml un 0,19 SV/ml.

Izkliede

Enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitātes izkļedes tilpums ir aptuveni 4,3 litri, un tas ir gandrīz tāds pats kā asiņu tilpums.

Biotransformācija

Enoksaparīna nātrija sāls galvenokārt metabolizējas aknās, desulfurējoties un/vai depolimerizējoties līdz savienojumiem ar mazāku molmasu un daudz mazāku bioloģisko aktivitāti.

Eliminācija

Enoksaparīna nātrija sāls irviela, kurai raksturīgs zems klīrenss: vidējais anti-Xa plazmas klīrenss pēc 6 stundas ilgas i.v. infūzijas, kurā ievadīta deva 150 SV/kg (1,5 mg/kg), ir 0,74 l/h.

Eliminācija notiek vienā fāzē, un eliminācijas pusperiods pēc vienas s.c. devas ir aptuveni 5 stundas, bet pēc atkārtotām s.c. devām tas ir aptuveni līdz 7 stundām.

Aktīvo fragmentu renālais klīrenss veido aptuveni 10% no ievadītās devas, bet kopējā aktīvo un neaktīvo fragmentu izvadīšana caur nierēm — 40% no devas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, enoksaparīna nātrija sāls kinētikas raksturlielumi gados vecākiem cilvēkiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem cilvēkiem neatšķiras, ja vien ir normāli nieru darbības rādītāji. Tomēr, tā kā ir zināms, ka līdz ar vecumu pavājinās nieru darbība, gados vecākiem pacientiem var būt samazināta enoksaparīna nātrija sāls eliminācija (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar progresējušu cirozi, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā, lielāks aknu darbības traucējumu smagums (vērtējot pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bija saistīts ar mazāku maksimālo anti-Xa aktivitāti. Šāds samazinājums galvenokārt bija saistīts ar samazinātu ATIII koncentrāciju, kas rodas sekundāri samazinātai ATIII sintēzei pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Līdzsvara koncentrācijā novērota lineāra sakarība starp anti-Xa plazmas klīrensu un kreatinīna klīrensu, kas liecina par samazinātu enoksaparīna nātrija sāls klīrensu pacientiem ar pavājinātu nieru darbību. Anti-Xa aktivitāte, par ko liecina zemlīknes laukums (AUC), līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas s.c. ievadīšanas vieglu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 30–50 ml) ir nedaudz palielināta. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) AUC līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas s.c. ievadīšanas ir būtiski — vidēji par 65% — lielāks (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Hemodialīze

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika pēc vienreizējas 25 SV, 50 SV vai 100 SV/kg devas i.v. ievadīšanas (0,25, 0,50 vai 1,0 mg/kg) izrādījās līdzīga kā kontroles populācijā, lai gan AUC bija divreiz lielāks nekā kontroles grupā.

Ķermeņa masa

Pēc atkārtotas s.c. ievadīšanas 150 SV/kg (1,5 mg/kg) devā anti-Xa aktivitātes vidējais AUC līdzsvara koncentrācijā veseliem brīvprātīgajiem ar aptaukošanos (KMI 30–48 kg/m²) ir nedaudz lielāks nekā kontroles grupas dalībniekiem, kuriem nav aptaukošanās, taču maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā nav palielināta. Pacientiem ar aptaukošanos ir mazāks ķermeņa masai pielāgotais klīrenss, ievadot s.c.

Kad devas tika ievadītas, nekoriģējot pēc ķermeņa masas, atklājās, ka pēc vienas s.c. ievadīšanas 4000 SV (40 mg) devas anti-Xa iedarbība sievietēm ar nelielu svaru (<45 kg) ir par 52% spēcīgāka, bet vīriešiem ar nelielu svaru (<57 kg) — par 27% spēcīgāka nekā kontroles grupas personām ar normālu ķermeņa masu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Lietojot vienlaicīgi, nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp enoksaparīna nātrija sāli un trombolītiskajiem līdzekļiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Izņemot enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta iedarbību, citas nelabvēlīgas reakcijas, lietojot 15 mg/kg dienā 13 nedēļas ilgos s.c. toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem un 10 mg/kg dienā 26 nedēļas ilgos s.c. un i.v. toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem, nekonstatēja.

In vitro pārbaudēs, tai skaitā Eimsa testā un peļu limfomas šūnu mutāciju veicināšanas testā, enoksaparīna nātrija sālij nav konstatēta mutagēna aktivitāte; *in vitro* pārbaudēs, veicot cilvēka limfocītu hromosomu aberāciju testu, un *in vivo* pārbaudēs, veicot žurku kaulu smadzeņu hromosomu aberāciju testu, šīm zālēm nav konstatēta klastogēna aktivitāte.

Grūsnām žurku un trušu matītēm veiktajos pētījumos, lietojot s.c. enoksaparīna nātrija sāls devas līdz 30 mg/kg dienā, nekonstatēja pierādījumus par teratogēnu ietekmi vai fetotoksicitāti. Konstatēts, ka enoksaparīna nātrija sāls neietekmē žurku tēviņu vai mātišu fertilitāti vai reproduktivitāti, s.c. ievadot līdz 20 mg/kg lielas dienas devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

s.c. injekcija

Nedrīkst jaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

i.v. (bolus) injekcija tikai akūta STEMI indikācijai

Enoksaparīna nātrija sāli var droši ievadīt ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pilnšļirce

3 gadi

Ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām atšķaidīts zāles

8 stundas

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1 ml šķīdums:

- caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces graduētā cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un melnu polipropilēna virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar adatas aizsargu vai manuāls adatas aizsargs; vai
- caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces graduētā cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un balts polikarbonāta virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar UltraSafe Passive adatas aizsargu.

Iepakojumi pa:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 un 90 pilnšļircēm
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 un 50 pilnšļircēm ar adatas aizsarga
- 6, 10, 12, 20, 24 un 50 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu
- 2 un 10 pilnšļircēm ar UltraSafe Passive adatas aizsarga

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

NORĀDĪJUMI PAR RĪKOŠANOS: PILNŠĻIRCE

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci bez adatas aizsarga

Ja spējat injicēt sev šo zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojietšo zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliedcinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

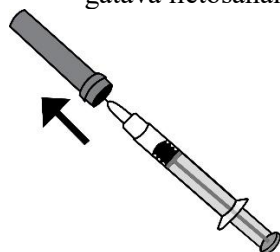
Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliedcinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

- 5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

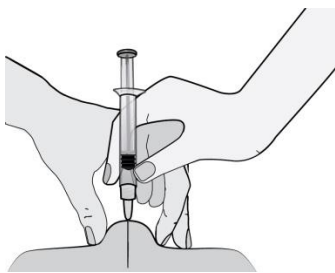


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

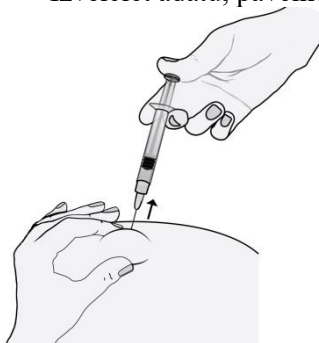
- 6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.
- 9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā.



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 10) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci ar adatas aizsargu

Jūsu pilnšļircei ir pievienots adatas aizsargs, lai aizsargātu Jūs pret savainošanu ar adatu.

Ja spējat injicēt sev šo zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

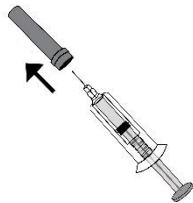
Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāzamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

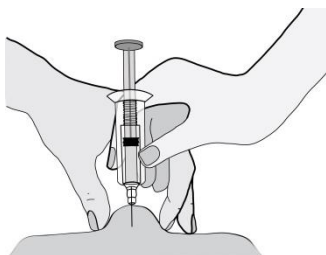


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

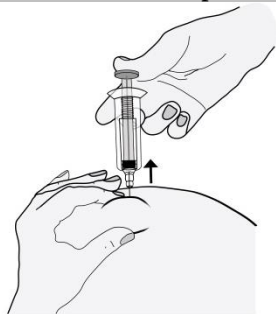
Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

10) Spēcīgi uzspiediet uz šļirces virzuļa. Adatas plastikāta aizsargierīce, kam ir cilindra forma, automātiski uzbīdīsies virsū adatai, to pilnībā nosedzot.

"CLICK"



- 11) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceīts. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci ar UltraSafe Passive adatas aizsargu

Jūsu pilnšļircei ir pievienots UltraSafe Passive adatas aizsargs, lai aizsargātu Jūs pret savainošanos ar adatu. Ja spējat injicēt sev zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

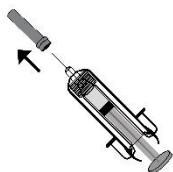
Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

- 5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

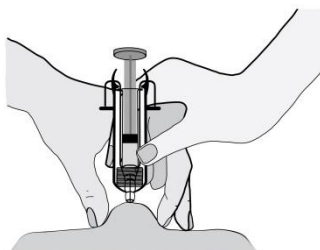


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

- 6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

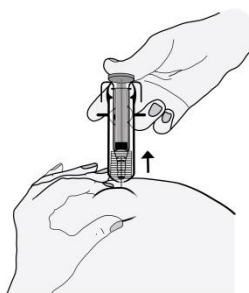
Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

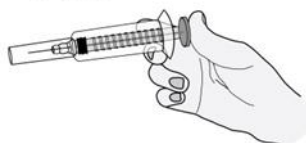
- 9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 10) Atlaidiet virzuli un ļaujiet šļircei virzīties augšup, līdz visa adata ir aizsargāta un nofiksējas.

"CLICK"



- 11) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci ar manuāli aktivizētu adatas aizsargu

Jūsu pilnšļircei ir pievienots manuāli aktivizēts adatas aizsargs, lai aizsargātu Jūs pret savainošanos ar adatu.

Ja spējat injicēt sev zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāzamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

- 5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

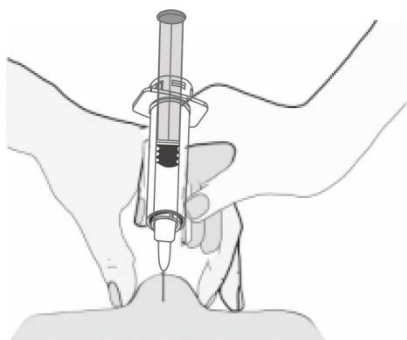


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

- 6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



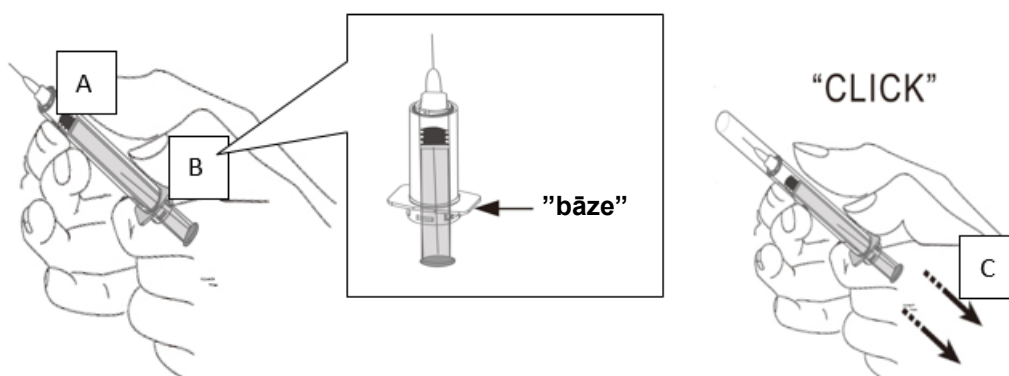
8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

10) Ar vienu roku stingri turiet šļirces cilindru (A). Ar otru roku turiet pamatni, šļirces “spārnus” (B) un pavelciet pamatni, līdz atskan klikšķa skaņa (C). Tagad lietotā adata ir pilnībā aizsargāta.



11) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdama
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/032
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094
EU/1/16/1132/107
EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/115
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 15/09/2016
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 26/08/2021

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 12000 SV (120 mg)/0,8 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļircē satur enoksaparīna nātrija sāli (*enoxaparinum natricum*) ar 12000 SV anti-Xa aktivitātes (atbilst 120 mg) 0,8 ml ūdens injekcijām.

Enoksaparīna nātrija sāls ir bioloģiskas izcelsmes viela, ko iegūst no cūku zarnu gļotādas iegūta heparīna benzilestera sārmainās depolimerizācijas ceļā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē (injekcija).
Dzidrs, bezkrāsains līdz bāli dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Inhixa indicēts pieaugušajiem:

- Venozas trombembolijas profilaksei vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem veic ortopēdiskas vai vispārējas ķirurģiskās operācijas, tai skaitā ļaundabīgo audzēju ķirurģiskās operācijas.
- Venozas trombembolijas profilaksei terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību (piem., akūtu sirds mazspēju, elpošanas nepietiekamību, smagām infekcijām vai reimatiskām slimībām) un ierobežotām pārvietošanās spējām, kuriem ir palielināts venozas trombembolijas risks.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšanai, izņemot PE, kad varētu būt nepieciešama trombolītiska terapija vai ķirurģiska ārstēšana.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstošai ārstēšanai un recidīvu profilaksei pacientiem ar aktīvu vēzi.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.
- Akūts koronārais sindroms:
 - nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (*Non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) ārstēšanai kombinācijā ar perorāli lietojamu acetilsalicilskābi;
 - akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) ārstēšanai, tai skaitā pacientiem, kuriem nepieciešama medicīniska funkciju regulācija, vai sekojošas perkutānas koronārās intervences (*percutaneous coronary intervention*, PCI) gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Venozas trombembolijas profilakse vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem

Individuālo trombembolijas risku pacientiem var noteikt, izmantojot validētu riska stratificēšanas modeli.

- Pacientiem ar vidēju trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 2000 SV (20 mg) vienu reizi dienā subkutānas injekcijas veidā. Vidēja riska ķirurģisku operāciju gadījumā pierādīts, ka pirmsoperācijas periodā sāka enoksaparīna nātrija sāls lietošana (2 stundas pirms ķirurģiskas operācijas) 2000 SV (20 mg) devā ir efektīva un droša. Vidēja riska pacientiem enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina vismaz 7-10 dienas neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Profilakse jāturpina, līdz pacientam vairs nav būtiski samazināts kustīgums.
- Pacientiem ar augstu trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā subkutānas injekcijas veidā; terapiju vēlams sākt 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas. Ja enoksaparīna nātrija sāls profilaktisku lietošanu nepieciešams sākt agrāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas (piem., augsta riska grupas pacientiem, kuri gaida uz plānveida ortopēdisku ķirurģisko operāciju), pēdējā injekcija jāievada ne vēlāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas, un šo zāļu lietošana jāatsāk 12 stundas pēc operācijas.
 - Pacientiem, kuriem veic apjomīgas ortopēdiskas ķirurģiskās operācijas, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 5 nedēļu garumā.
 - Pacientiem ar augstu venozas trombembolijas (VTE) risku, kuriem veic vēdera dobuma vai iegurņa ķirurģisku operāciju ļaundabīga audzēja dēļ, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 4 nedēļu garumā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem

Enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā subkutānas injekcijas veidā.

Enoksaparīna nātrija sāls lietošanu ordinē vismaz uz 6 līdz 14 dienām neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Ieguvums no ārstēšanas, kuras ilgums pārsniedz 14 dienas, nav pierādīts.

DzVT un PE ārstēšana

Enoksaparīna nātrija sāli var ievadīt subkutāni, vai nu vienu reizi dienā injicējot 150 SV/kg (1,5 mg/kg), vai divas reizes dienā injicējot pa 100 SV/kg (1 mg/kg).

Shēma jāizvēlas ārstam, pamatojoties uz individuālu novērtējumu un ņemot vērā arī trombembolijas riska un asiņošanas riska novērtējumu. Shēma, kad lieto 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienu reizi dienā, jāizmanto pacientiem bez komplikācijām un ar zemu VTE atkārtotās risku. Shēma, kad lieto 100 SV/kg (1 mg/kg) divas reizes dienā, jāizmanto visiem pārējiem pacientiem, piemēram, pacientiem, kuriem ir aptaukošanās, simptomātiska PE, vēzis, atkārtota VTE vai proksimāla (*vena iliaca*) tromboze.

Ārstēšanu ar enoksaparīna nātrija sāli ordinē vidēji uz 10 dienām. Kad tas ir atbilstoši, jāsāk perorālo antikoagulantu terapija (skatīt “Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli uz perorālajiem antikoagulantiem” 4.2. apakšpunkta beigās).

Veicot dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstošu ārstēšanu un recidīvu profilaksi pacientiem ar aktīvu vēzi, ārstiem ir rūpīgi jāizvērtē pacienta individuālais trombembolijas un asiņošanas risks.

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg), ko ievada divas reizes dienā subkutānas injekcijas veidā 5 līdz 10 dienas, kam seko 150 SV/kg (1,5 mg/kg) reizi dienā subkutānas injekcijas veidā līdz 6 mēnešiem. Nepārtrauktas antikoagulantu terapijas ieguvums ir atkārtoti jāizvērtē pēc 6 mēnešu ilga ārstēšanas perioda.

Trombu veidošanās profilakse hemodialīzes laikā

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls.

Pacientiem ar augstu asiņošanas risku deva jāsamazina līdz 50 SV/kg (0,5 mg/kg), ja ir pieeja diviem asinsvadiem, vai līdz 75 SV/kg (0,75 mg/kg), ja ir pieeja vienam asinsvadam.

Hemodialīzes laikā enoksaparīna nātrija sāls jāievada arteriālās līnijas kontūrā dialīzes sesijas sākumā. Šādai devai parasti ir pietiekams efekts 4 stundu sesijai, tomēr, ja konstatē fibrīna gredzenus, piemēram, pēc ilgākas sesijas nekā parasti, var lietot papildu devu no 50 SV līdz 100 SV/kg (no 0,5 līdz 1 mg/kg).

Dati par pacientiem, kuriem enoksaparīna nātrija sāli lieto profilaksei vai ārstēšanai un hemodialīzes sesiju laikā, nav pieejami.

Akūts koronārais sindroms: nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšana un akūta STEMI ārstēšana

- Nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām subkutānas injekcijas veidā kombinācijā ar antiagregantu. Terapijas ilgumam jābūt vismaz 2 dienas, un tā jāturpina, līdz klīniskais stāvoklis stabilizējies. Parasti ārstēšanas ilgums ir no 2 līdz 8 dienām.
Neatkarīgi no ārstēšanas stratēģijas visiem pacientiem, kuriem nav kontrindikāciju, ieteicams lietot acetilsalicilskābi sākotnējā perorālajā piesātinošajā devā 150–300 mg (pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši acetilsalicilskābi) un uzturošajā devā 75–325 mg dienā ilgtermiņā.
- Akūta STEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza bolus deva 3000 SV (30 mg) plus 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāna deva, pēc tam ik pēc 12 stundām subkutāni ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg; katrā no pirmajām divām subkutānām devām maksimāli 10 000 SV (100 mg)). Ja vien nav kontrindikāciju, vienlaicīgi jālieto atbilstoša antiagregantu terapija, piemēram, acetilsalicilskābe perorāli (no 75 mg līdz 325 mg vienu reizi dienā). Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 8 dienas vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas, atkarībā no tā, kas notiek agrāk. Lietojot kopā ar trombolītisku līdzekli (fibrīnspecifisku vai ne-fibrīnspecifisku), enoksaparīna nātrija sāls jālieto 15 minūtes pirms un 30 minūtes pēc fibrinolītiskās terapijas sākuma.
 - Informāciju par devu pacientiem, kuru vecums ir ≤ 75 gadi, skatīt sadaļā “Gados vecāki cilvēki”.
 - Ja pacientiem, kuriem veic PKI, pēdējā subkutāna enoksaparīna nātrija sāls deva ievadīta mazāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, papildu devas nav nepieciešamas. Ja pēdējā subkutāna deva ievadīta vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, jāievada enoksaparīna nātrija sāls intravenoza *bolus* deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg).

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte pediatriskajā populācijā nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki

Nevienas indikācijas gadījumā, izņemot STEMI, gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāsamazina, ja vien nav nieru darbības traucējumu (skatīt tālāk “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktu). Akūta STEMI ārstēšanai gados vecākiem pacientiem no ≤ 75 gadu vecuma nedrīkst izmantot sākotnēju intravenozu *bolus* devu. Jāsāk ar 75 SV/kg (0,75 mg/kg) subkutānām injekcijām ik pēc 12 stundām (maksimāli 7500 SV (75 mg) katrā no tikai pirmajām divām subkutānām devām, pēc tam pārējās lietošanas reizēs lietojot pa 75 SV/kg (0,75 mg/kg) subkutāni). Informāciju par devu gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem skatīt turpmāk zem virsraksta “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Pieejamie dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu), un šiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)

Smagi nieru darbības traucējumi

Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Devu tabula pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [15–30] ml/min):

<u>Indikācija</u>	<u>Dozēšanas shēma</u>
Venozas trombembolijas profilakse	2000 SV (20 mg) subkutāni reizi dienā
DzVT un PE ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni reizi dienā
Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni reizi dienā
Akūta STEMI ārstēšana (pacientiem vecumā līdz 75 gadiem)	1 x 3000 SV (30 mg) intravenoza <i>bolus</i> injekcija plus 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni ik pēc 24 stundām
Akūta STEMI ārstēšana (pacientiem pēc 75 gadu vecuma)	Bez sākotnējas intravenozas <i>bolus</i> injekcijas, 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni ik pēc 24 stundām

Ieteicamie devas pielāgojumi neattiecas uz hemodialīzes indikāciju.

Vidēji smagi un viegli nieru darbības traucējumi

Lai gan nav ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min), ieteicama rūpīga klīniska novērošana.

Lietošanas veids

Inhixa nav indicēts intramuskulārai lietošanai, tādēļ to nedrīkst ievadīt šādā veidā

Venozas trombembolijas profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas, DzVT un PE ārstēšanai, ilgstošai DzVT un PE ārstēšanai pacientiem ar aktīvu vēzi, nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāli jāievada subkutānu injekciju veidā.

- Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu intravenozu *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko subkutāna injekcija.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā ieteicams ievadīt, izmantojot dialīzes kontūra arteriālo līniju.

Vienreizējai lietošanai paredzētā pilnšļirce ir gatava tūlītējai lietošanai.

Izmantojot ampulas vai vairākdevu flakonus, ieteicams izmantot tuberkulīna vai ekvivalentu šļirci, lai nodrošinātu atbilstošu zāļu tilpuma paņemšanu.

SC injekcijas tehnika

Injekciju vēlams veikt, pacientam atrodoties guļus stāvoklī. Enoksaparīna nātrija sāli ievada dziļas SC injekcijas veidā.

Izmantojot pilnšļirci, pirms injekcijas no šļirci nedrīkst izspiest gaisa pūslīti, lai izvairītos no zāļu zuduma. Ja, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, jāpielāgo injicējamais zāļu daudzums, jāizmanto graduētās pilnšļirci, lai sasniegtu vajadzīgo tilpumu, pirms injekcijas likvidējot lieko daudzumu. Dažos gadījumos precīza deva nav iespējama šļirci mēriedaļu dēļ, un tādā gadījumā tilpums jānoapaļo līdz tuvākajai iedaļai.

Zāles pārmaiņus jāievada anterolaterāli vai posterolaterāli vēdera sienā kreisajā un labajā pusē.

Adata visā garumā vertikāli jāievada ādas krokā, kas tiek saudzīgi turēta starp īkšķi un rādītājpirkstu. Ādas kroku nedrīkst atlaist, kamēr injekcija nav pabeigta. Pēc ievadīšanas injekcijas vietu nedrīkst berzēt.

Piezīme par pilnšļircēm ar automātisko drošības sistēmu: injekcijas beigās sāk darboties drošības sistēma (skatīt norādījumus 6.6. apakšpunktā).

Ja pacients zāles ievada patstāvīgi, viņam jāievēro instrukcijas, kas sniegtas šo zāļu iepakojumam pievienotajā pacientiem paredzētajā lietošanas instrukcijā.

IV (bolus) injekcija (tikai akūta STEMI indikācijai)

Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu intravenozu *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko subkutāna injekcija.

Intravenozai injekcijai var izmantot vai nu vairākdevu flakonu, vai pilnšļirci.

Enoksaparīna nātrijs jāievada caur intravenozo līniju. To nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm. Lai izvairītos no enoksaparīna nātrijs iespējamās sajaukšanas ar citām zālēm, intravenoza pieeja pirms un pēc enoksaparīna nātrijs intravenozas *bolus* ievadīšanas jāizskalo ar pietiekamu daudzumu nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma vai 5% glikozes ūdens šķīduma injekcijām, lai attīrītu zāļu ievadīšanas pieslēgvietu. Enoksaparīna nātrijs sāli drīkst droši ievadīt kopā ar nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām.

Sākotnējā 3000 SV (30 mg) bolus injekcija

Sākotnējai 3000 SV (30 mg) *bolus* injekcijai, izmantojot graduētu enoksaparīna nātrijs pilnšļirci, liekais šķidrums ir jāizvada, lai šļircē paliktu tikai 3000 SV (30 mg). 3000 SV (30 mg) devu tad var ievadīt tieši intravenozā līnijā.

Papildu bolus injekcija PCI gadījumā, kad pēdējā subkutāna ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas

Pacientiem, kuriem veic PCI, jāievada papildu intravenoza *bolus* deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg), ja pēdējā subkutāna ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Lai precīzi injicētu nelielu šķidruma tilpumu, zāles ieteicams atšķaidīt līdz 300 SV/mL (3 mg/ml).

Lai iegūtu šķīdumu ar koncentrāciju 300 SV/ml (3 mg/ml), izmantojot 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrijs pilnšļirci, ieteicams lietot 50 ml infūziju maisu (t.i., izmantojot vai nu nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām), rīkojoties šādi: ar šļirci paņemiet no infūziju maisa 30 ml un likvidējiet šo šķidrumu. Pie maisā atlikušajiem 20 ml injicējiet visu 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrijs pilnšļirces saturu. Sajauciet maisa saturu. Paņemiet ar šļirci nepieciešamo atšķaidītā šķīduma daudzumu ievadīšanai intravenozā līnijā.

Pēc atšķaidīšanas injicējamo tilpumu var aprēķināt, izmantojot formulu [atšķaidītā šķīduma tilpums (ml) = pacienta ķermeņa masa (kg) x 0,1] vai izmantojot tālāk doto tabulu. Atšķaidījumu ieteicams sagatavot tieši pirms lietošanas. Caur intravenozo līniju injicējamais tilpums pēc atšķaidīšanas ar koncentrāciju 300 SV (3 mg)/ml

Ķermeņa masa	Nepieciešamā deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg)	Injicējamais tilpums pēc atšķaidīšanas līdz galīgajai koncentrācijai 300 SV (3 mg)/ml
[kg]	SV	[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 arteriālajā līnijā

Zāles ievada caur dialīzes kontūra arteriālo līniju trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un perorālajiem antikoagulantiem

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un K vitamīna antagonistiem (KVA)

Klīniskā novērošana un laboratoriskie izmeklējumi [protrombīna laiks, ko izsaka kā starptautisko standartizēto koeficientu (*International Normalised Ratio*, INR)] jāintensificē, lai monitorētu KVA efektu.

Tā kā paiet laiks, pirms tiek sasniegts KVA maksimālais efekts, enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina, lietojot konstantu devu, kamēr vien tas ir nepieciešams, lai INR divās secīgās pārbaudēs paliktu attiecīgajai indikācijai vēlamajā terapeitiskajā diapazonā.

Pacientiem, kuri lieto KVA, KVA lietošana jāpārtrauc, un pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jālieto, kad INR vērtība ir nokritusies zem terapeitiskā diapazona.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un tiešas darbības perorālajiem antikoagulantiem (direct oral anticoagulants, DOAC)

Pacientiem, kuri lieto enoksaparīna nātrija sāli, enoksaparīna nātrija sāls lietošana jāpārtrauc un jāsāk lietot DOAC 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jālieto nākamā plānotā enoksaparīna nātrija sāls deva, vai saskaņā ar DOAC lietošanas norādījumiem.

Pacientiem, kuri lieto DOAC, pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jāievada laikā, kad būtu jālieto nākamā DOAC deva.

Lietošana spinālās/epidurālās anestēzijas vai lumbālās punkcijas apstākļos

Ja ārsts pieņem lēmumu veikt antikoagulāciju epidurālās vai spinālās anestēzijas vai analgēzijas vai lumbālās punkcijas kontekstā, neiraksiālu hematomu riska dēļ nepieciešama rūpīga neiroloģiskā novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- *Profilaktiskās devās*

Starp pēdējo profilaktiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 12 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara.

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida vismaz 12 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 24 stundām.

Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) lietošanas sākšana 2 stundu laikā pirms operācijas nav savietojama ar neiraksiālu anestēziju.

- *Terapeitiskās devās*

Starp pēdējo terapeitiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 24 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida 24 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 48 stundām.

Pacienti, kuriem šīs zāles lieto divreiz dienā (t.i., 75 SV/kg (0,75 mg/kg) divreiz dienā vai 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā), jāizlaiž enoksaparīna nātrija sāls otrā deva, lai tiktu nodrošināts pietiekams laiks pirms katetra ievietošanas vai izņemšanas.

Šajos laika punktos joprojām ir nosakāma anti-Xa koncentrācija, un šāda nogaidīšana negarantē izvairīšanos no neiraksiālas hematomas.

Līdzīgi jāapsver iespēja nelietot enoksaparīna nātrija sāli vismaz 4 stundas pēc spinālas vai epidurālas punkcijas vai pēc katetra izņemšanas. Nogaidīšanai jābūt balstītai uz ieguvuma un riska novērtējumu, ņemot vērā gan trombozes risku, gan asiņošanas risku procedūras un pacienta riska faktoru kontekstā.

4.3. Kontrindikācijas

Enoksaparīna nātrija sāls ir kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret enoksaparīna nātrija sāli, heparīnu vai tā atvasinājumiem, tai skaitā citiem mazmolekulārajiem heparīniem (*low molecular weight heparins*, LMWH), vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- ar anamnēzē esošu imūnsistēmas mediētu heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT) pēdējo 100 dienu laikā vai cirkulējošu antivielu klātbūtni (skatīt arī 4.4. apakšpunktu);
- ar aktīvu klīniski nozīmīgu asiņošanu un stāvokļiem ar augstu asiņošanas risku, tai skaitā nesen pārciestu hemorāģisku insultu, gastrointestinālu čūlu, ļaundabīgu audzēju ar augstu asiņošanas risku, nesen pārciestu galvas smadzeņu, spinālu vai oftalmoloģisku operāciju, apstiprinātu barības vada vēnu varikozu vai aizdomām par to, arteriovenozām patoloģijām, asinsvadu aneirismām vai būtiskiem intraspināliem vai intracerebrāliem asinsvadu bojājumiem;
- kuriem veic spinālu vai epidurālu anestēziju, vai lokāli-reģionālu anestēziju, kad iepriekšējo 24 stundu laikā terapijā izmantots enoksaparīna nātrija sāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

LMWH ir bioloģiskas izcelsmes zāles. Lai uzlabotu bioloģisko zāles izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārēja informācija

Enoksaparīna nātrija sāli nedrīkst aizstāt (vienību pret vienību) ar citiem LMWH un otrādi. Šīm zālēm ir atšķirīgs ražošanas process, molmasa, specifiskā anti-Xa un anti-IIa aktivitāte, vienības, devas un klīniskā efektivitāte un drošums. Tas izraisa farmakokinētikas un ar to saistītās bioloģiskās aktivitātes

(piemēram, antitrombīna aktivitātes un mijiedarbības ar trombocītiem) atšķirības. Tādēļ nepieciešama īpaša vērība un norādījumu ievērošana par katru konkrēto zāļu lietošanu.

HIT anamnēzē (>100 dienu)

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem, kuriem anamnēzē pēdējo 100 dienu laikā ir imūnsistēmas mediēta HIT, vai cirkulējošu antiviēlu klātbūtnē, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Cirkulējošas antiviēlas var saglabāties vairākus gadus.

Enoksaparīna nātrija sāls īpaši piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē (>100 dienu) ir heparīna inducēta trombocitopēnija bez cirkulējošām antiviēlām. Lēmums lietot enoksaparīna nātrija sāli tādā gadījumā pieņemams tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas un pēc tam, kad izvērtētas iespējas izmantot alternatīvu terapiju bez heparīna (piemēram, danaparoīda nātrija sāli vai lepirudīnu).

Trombocītu skaita uzraudzība

Pacientiem, kuriem trombocītu skaits ir mazāks par 80 G/l, ārstēšanu ar antikoagulantiem var apsvērt tikai individuāli, un ir ieteicama rūpīga uzraudzība.

Antiviēlu mediētas HIT risks pastāv, arī lietojot LMWH. Ja rodas trombocitopēnija, tas parasti notiek laikā starp 5. un 21. dienu pēc enoksaparīna nātrija sāls terapijas uzsākšanas.

Lielāks HIT risks ir pacientiem pēc ķirurģiskām operācijām, galvenokārt pēc kardioķirurģiskām operācijām, un pacientiem, kuriem ir vēzis.

Tādēļ pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas sākšanas un pēc tam regulāri ārstēšanas laikā ieteicams noteikt trombocītu skaitu.

Ja ir klīniski simptomi, kas liecina par HIT (jebkāda jauna arteriālas un/vai venozas trombembolijas epizode, jebkāds sāpīgs ādas bojājums injekcijas vietā, jebkādas alerģiskas vai anafilaktoīdas reakcijas uz ārstēšanu), jānosaka trombocītu skaits. Pacientiem jābūt informētiem, ka var rasties šādi simptomi un ka tādā gadījumā viņiem jāinformē primārās aprūpes ārstu.

Praksē, ja novēro un apstiprina nozīmīgu trombocītu skaita samazināšanos (par 30 līdz 50% no sākotnējās vērtības), enoksaparīna nātrija sāls lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jāsāk lietot cita antikoagulanta terapija, kas nav heparīns.

Asiņošana

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, iespējama asiņošana jebkurā vietā. Ja rodas asiņošana, jānosaka asiņošanas vieta un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Enoksaparīna nātrija sāls, tāpat kā jebkura cita antikoagulanta terapija, piesardzīgi jālieto, ja ir palielināta asiņošanas iespējamība, piemēram, šādos gadījumos:

- hemostāzes traucējumi;
- peptiska čūla anamnēzē;
- nesen pārciests išēmisks insults;
- smaga arteriālā hipertensija;
- nesen pārciesta diabētiskā retinopātija;
- neiroloģiska vai oftalmoloģiska operācija;
- lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laboratoriskās analīzes

Lietojo devas, kas paredzētas venozas trombembolijas profilaksei, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē asiņošanas laiku un vispārējos asinsreces testus, kā arī trombocītu agregāciju vai fibrinogēna saistīšanos pie trombocītiem.

Lietojo lielākas devas, var palielināties aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTL) un aktivētais recēšanas laiks (ARL). aPTL un ARL palielināšanās lineāri nekorelē ar pieaugošo enoksaparīna nātrija sāls antitrombotisko aktivitāti, tāpēc tie nav piemēroti un droši raksturlielumi enoksaparīna nātrija sāls aktivitātes kontrolei.

Spinālā/epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija

24 stundu laikā pēc terapeitisku enoksaparīna nātrija sāls devu lietošanas nedrīkst veikt spinālo/epidurālo anestēziju vai lumbālo punkciju (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Ziņots par neiraksiālas hematomas gadījumiem, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar spinālo/epidurālo anestēziju vai spinālas punkcijas procedūrām, kā rezultātā tiek panākta ilgstoša vai paliekoša paralīze. Lietojot enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā vai mazākā devā, šie notikumi ir reti. Lielāks šādu notikumu risks ir tad, ja pēcoperācijas periodā izmanto epidurālus ilgkatetrus, vienlaicīgi lieto vēl citas zāles, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), ja veic traumatisku vai atkārtotu epidurālu vai spinālu punkciju vai pacientiem, kuriem anamnēzē ir mugurkaula ķirurģiskā operācija vai mugurkaula deformācija.

Lai mazinātu iespējamo asiņošanas risku, kas rodas, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar epidurālo vai spinālo anestēziju/analģēziju, jāņem vērā enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskās īpašības (skatīt 5.2. apakšpunktu). Epidurālā katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālo punkciju vislabāk veikt tad, kad enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta efekts ir zems, tomēr precīzs laiks, kādā katram pacientam tiek sasniegts pietiekams zems antikoagulanta efekts, nav zināms. Uz pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir no 15 līdz 30 ml minūtē, attiecināmi papildu apsvērumi, jo viņiem enoksaparīna nātrija sāls no organisma izvadās lēnāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja ārsts izlemj lietot antikoagulantu epidurālās vai spinālās anestēzijas/analģēzijas vai lumbālās punkcijas laikā, nepieciešama bieža uzraudzība, lai konstatētu jebkādas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomus, piemēram, sāpes muguras viduslīnijā, jušanas un kustību traucējumus (apakšējo ekstremitāšu nejutīgums vai vājums), zarnu un/vai urīnpūšļa disfunkcija. Pacienti jābrīdina, ka nekavējoties jāziņo par jebkuru no iepriekš minētajām pazīmēm vai simptomiem. Ja ir aizdomas par spinālas hematomas pazīmēm vai simptomiem, jāsāk neatliekama diagnostika un ārstēšana, tai skaitā jāapsver muguras smadzeņu dekompresija, lai gan šāda ārstēšana var nenovērst vai nekoriģēt neiroloģiskas sekas.

Ādas nekroze/ādas asinsvadu iekaisums

Saistībā ar LMWH lietošanu ir ziņots par ādas nekrozi un ādas asinsvadu iekaisumu, un tādā gadījumā šo zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Perkutānas koronārās revaskularizācijas procedūras

Lai mazinātu asiņošanas risku pēc manipulācijām ar asinsvadiem nestabilas stenokardijas, NSTEMI un akūta STEMI ārstēšanas laikā, precīzi jāievēro ieteiktie intervāli starp enoksaparīna nātrija sāls injicētajām devām. Pēc PCI ir svarīgi panākt hemostāzi punkcijas vietā. Ja izmanto noslēgšanas ierīci, slūžu var izņemt nekavējoties. Ja izmanto manuālu kompresijas metodi, slūžu var izņemt 6 stundas pēc pēdējās intravenozas vai subkutānas enoksaparīna nātrija sāls injekcijas. Ja ārstēšana ar enoksaparīna nātrija sāli jāturpina, nākamā plānotā deva jāievada ne agrāk kā 6 līdz 8 stundas pēc slūžas izņemšanas. Jāvēro, vai procedūras vietā nav asiņošanas vai hematomas veidošanās pazīmju.

Akūts infekciozs endokardīts

Cerebrālas asiņošanas riska dēļ heparīnu parasti neiesaka lietot pacientiem ar akūtu infekciozu endokardītu. Ja tā lietošana uzskatāma par absolūti nepieciešamu, lēmums jāpieņem tikai pēc rūpīgas individuālas ieguvuma un riska izvērtēšanas.

Mehāniskas sirds vārstuļu protēzes

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Ziņots par atsevišķiem sirds vārstuļu protēžu trombozes gadījumiem pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Šo gadījumu izvērtēšanu ierobežo jaucējfaktori, tai skaitā blakusslimības, un nepietiekami klīniskie dati. Dažos no šiem gadījumiem tromboze radās grūtniecēm, un tā bija par iemeslu mātes un augļa nāvei.

Grūtnieces ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana trombu veidošanās profilaksei grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Klīniskajā pētījumā grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā) trombembolijas riska mazināšanai, 2 no 8 sievietēm izveidojās trombi, kas izraisīja vārstuļa blokādi un mātes un augļa nāvi. Ir saņemti atsevišķi pēcreģistrācijas ziņojumi par vārstuļu trombozi grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuras lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Grūtniecēm ar

mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm var būt lielāks trombembolijas risks.

Gados vecāki cilvēki

Lietojot profilaktisku devu, gados vecākiem cilvēkiem nav novērota palielināta nosliece uz asiņošanu. Lietojot terapeitisku devu, gados vecākiem pacientiem (īpaši pacientiem no astoņdesmit gadu vecuma) var būt palielināts asiņošanas komplikāciju risks. Pacientiem pēc 75 gadu vecuma, kuriem ārstē STEMI, ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība, un var apsvērt devas samazināšanu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem palielinās enoksaparīna nātrija sāls ietekme, kas palielina asiņošanas risku. Šiem pacientiem ieteicams veikt rūpīgu klīnisku uzraudzību, un var apsvērt bioloģisku uzraudzību, veicot anti-Xa aktivitātes mērījumu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15-30 ml/min) ieteicama terapeitiskās un profilaktiskās devas pielāgošana, jo ir būtiski palielināta enoksaparīna nātrija sāls ietekme (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ieteikumu par devas pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min) nav.

Aknu darbības traucējumi

Palielinātas asiņošanas iespējamības dēļ enoksaparīna nātrija sāls piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi. Devas pielāgošana, pamatojoties uz anti-Xa līmeņa uzraudzību, pacientiem ar aknu cirozi nav uzticama un netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Neliela ķermeņa masa

Sievietēm ar nelielu ķermeņa masu (<45 kg) un vīriešiem ar nelielu ķermeņa masu (<57 kg), lietojot profilaktisku devu (nekorģējot atbilstoši ķermeņa masai), novērota enoksaparīna nātrija sāls ietekmes pastiprināšanās, kas var radīt palielinātu asiņošanas risku. Tāpēc šādiem pacientiem ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aptaukošanos

Pacientiem ar aptaukošanos ir lielāks trombembolijas risks. Profilaktisku devu drošums un efektivitāte pacientiem ar aptaukošanos ($\text{KMI} >30$ kg/m²) nav pilnībā noteikta, un nav vienprātības par devu pielāgošanu. Rūpīgi jāvēro, vai šādiem pacientiem nerodas trombembolijas pazīmes un simptomi.

Hiperkaliēmija

Heparīni var nomākt aldosterona sekrēciju virsnierēs, izraisot hiperkaliēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem ar cukura diabētu, hronisku nieru mazspēju vai esošu metabolisku acidozi, kā arī pacientiem, kuri lieto zāles, par kurām zināms, ka tās palielina kālija daudzumu organismā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Regulāri jānosaka kālija koncentrācija plazmā, it īpaši riska grupas pacientiem.

Nātrija saturs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze

Par akūtu ģeneralizētu ekzantematozu pustulozi (AGEP) saistībā ar enoksaparīna lietošanu ir ziņots biežumā “nav zināmi”. Zāļu parakstīšanas brīdī pacientiem jāizstāsta par tās pazīmēm un simptomiem un jālūdz rūpīgi novērot ādas reakcijas. Ja parādās pazīmes un simptomi, kuri liecina par šādu reakciju, nekavējoties jāpārtrauc enoksaparīna lietošana un jāapsver alternatīva ārstēšanas metode (pēc vajadzības).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Zāles, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas ir ieteicams pārtraukt lietot dažus līdzekļus, kas ietekmē hemostāzi, ja vien tie nav absolūti indicēti. Ja kombinācija ir indicēta, enoksaparīna nātrija sāls jālieto, nepieciešamības gadījumā nodrošinot rūpīgu klīnisko un laboratorisko uzraudzību. Tādas zāles ir, piemēram:

- sistēmiski salicilāti, acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās un NPL, tai skaitā ketorolaks;
- citi trombolītiskie līdzekļi (piemēram, alteplāze, reteplāze, streptokināze, tenekteplāze, urokināze) un antikoagulanti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

Šādas zāles vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli var lietot, ievērojot piesardzību:

Citas hemostāzi ietekmējošas zāles, piemēram:

- trombocītu agregācijas inhibitori, arī acetilsalicilskābe antiagreganta devā (kardioprotekcijai), klopidoģrels, tiklopidīns un glikoproteīna IIb/IIIa antagonisti, kas indicēti akūta koronārā sindroma ārstēšanai, – asiņošanas riska dēļ;
- dekstrāns 40;
- sistēmiskie glikokortikosteroīdi.

Zāles, kuras paaugstina kālija līmeni

Zāles, kas paaugstina kālija līmeni serumā, drīkst lietot vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli, ja vien tiek nodrošināta rūpīga klīniskā un laboratoriskā uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Cilvēkiem nav pierādīts, ka enoksaparīns šķērsotu placentāro barjeru otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā. Informācija par pirmo trimestri nav pieejama. Pētījumos ar dzīvniekiem fetotoksitātes vai teratogenitātes pazīmes nav konstatētas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka placentu enoksaparīns šķērso minimāli.

Enoksaparīna nātrija sāli grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja ārsts to uzskata par viennozīmīgi nepieciešamu.

Rūpīgi jāvēro, vai grūtniecēm, kuras lieto enoksaparīna nātrija sāli, nerodas asiņošana vai pārmērīga antikoagulācija, un viņas jābrīdina par asiņošanas risku. Kopumā dati liecina, ka nav pierādīts palielināts asiņošanas, trombocitopēnijas vai osteoporozes risks, salīdzinot ar sievietēm, kuras nav grūtnieces, izņemot risku grūtniecēm ar sirds vārstuļu protēzēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja ir plānota epidurālā anestēzija, pirms tās ieteicams atteikties no ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nemainīts enoksaparīns cilvēkam izdalās krūts pienā. Žurkām laktācijas periodā enoksaparīns vai tā metabolīti pienā nonāk ļoti nelielā daudzumā.

Enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās pēc perorālas lietošanas ir maz ticama. Inhixa var lietot laktācijas periodā.

Fertilitāte

Klīnisku datu par enoksaparīna nātrija sāls ietekmi uz fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta nekāda ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enoksaparīna nātrija sāls neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Enoksaparīna nātrija sāls vērtēts vairāk kā 15 000 pacientu, kuri lietojuši enoksaparīna nātrija sāli klīniskajos pētījumos. Tie ietvēra 1776 DzVT profilakses gadījumus pēc oetopēdiskas vai vēdera dobuma operācijas pacientiem ar trombembolisku komplikāciju risku, 1169 DzVT profilakses gadījumus pacientiem ar akūtu slimību un smagiem kustību ierobežojumiem, 559 DzVT ārstēšanas gadījumus ar PE vai bez tās, 1578 nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanas gadījumus un 10 176 akūta STEMI ārstēšanas gadījumus.

Enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma šajos klīniskajos pētījumos bija atkarīga no indikācijām. Enoksaparīna nātrija sāls deva dziļo vēnu trombozes profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas vai akūti slimiem pacientiem ar ierobežotu kustību spēju bija 4000 SV (40 mg) subkutāni vienreiz dienā. Ārstējot DzVT ar PE vai bez tās, enoksaparīna nātrija sāls deva pacientiem, kuriem to lietoja, bija vai nu 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām vai 150 SV/kg (1,5 mg/kg) subkutāna deva vienreiz dienā. Klīniskajos pētījumos par nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanu deva bija 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām, bet klīniskajā pētījumā par akūta STEMI ārstēšanu enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma bija 3000 SV (30 mg) intravenoza bolus injekcija, pēc tam lietojot 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām.

Klīniskajos pētījumos biežākās ziņotās blakusparādības bija asiņošana, trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4. apakšpunktu un sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts").

Enoksaparīna drošuma profils ilgstošai DzVT un PE ārstēšanai pacientiem ar aktīvu vēzi ir līdzīgs enoksaparīna drošuma profilam DzVT un PE ārstēšanai.

Ārstējot ar enoksaparīnu, ir saņemti ziņojumi par akūtu ģeneralizētu ekzantematozu pustulozi (AGEP) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Citas klīniskajos pētījumos novērotās un pēcreģistrācijas periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības (ar * apzīmētas pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības).

Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\leq 1/10$), bieži ($\leq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\leq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\leq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

- Bieži: asiņošana, hemorāģiska anēmija*, trombocitopēnija, trombocitoze
- Reti: eozinofīlija*
- Reti: imūnalerģiskas trombocitopēnijas ar trombozi gadījumi; dažos no tiem kā trombozes komplikācija bija orgānu infarkts vai locekļu išēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Imūnās sistēmas traucējumi

- Bieži: alerģiska reakcija
- Reti: anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, tai skaitā šoks*

Nervu sistēmas traucējumi

- Bieži: galvassāpes*

Asinsvadu sistēmas traucējumi

- Reti: spināla hematoma* (vai neiraksiāla hematoma). Šo reakciju rezultātā radušies dažādas pakāpes neiroloģiski bojājumi, tai skaitā ilgstoša vai paliekoša paralīze (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

- Ļoti bieži: paaugstināts aknu enzīmu līmenis (galvenokārt transamināzes, kuru koncentrācija > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu)
- Retāk: hepatocelulārs aknu bojājums*
- Reti: holestātisks aknu bojājums*

Ādas un zemādas audu bojājumi

- Bieži: nātrene, nieze, eritēma
- Retāk: bullozs dermatīts
- Reti: alopecija*
- Reti: ādas vaskulīts*, ādas nekroze,* kas parasti rodas injekcijas vietā (pirms šiem notikumiem parasti bijusi purpura vai eritematozi, sāpīgi ādas bojājumi ar infiltrāciju).
- Mezgliņi injekcijas vietā* (iekaisuma mezgliņi, kas nebija cistiski enoksaparīna ieslēgumi). Tie izzūd pēc dažām dienām, un tiem nevajadzētu būt par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai.
- Nav zināmi: akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze (AGEP).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

- Reti: osteoporoze* pēc ilgstošas terapijas (kuras ilgums pārsniedz 3 mēnešus)

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

- Bieži: hematoma injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, cita reakcija injekcijas vietā (piemēram, tūska, asiņošana, paaugstināta jutība, iekaisums, sacietējums, sāpes vai reakcija)
- Retāk: lokāls kairinājums; ādas nekroze injekcijas vietā

Izmeklējumi

- Reti: hiperkaliēmija (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošana

Tā ietvēra apjomīgu asiņošanu, kas kopumā novērota 4,2% pacientu (ķirurģiskie pacienti). Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls iznākums. Ķirurģiskajiem pacientiem asiņošanas komplikācijas uzskatīja par būtiskām: (1) ja asiņošana izraisījusi būtisku klīnisku notikumu; (2) ja tā saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos par ≤ 2 g/dl vai 2 vai vairāk asins preparātu vienību pārlišanu. Retroperitoneāla un intrakraniāla asiņošana vienmēr tika uzskatīta par būtisku.

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, asiņošana var rasties šādu saistīto riska faktoru klātbūtnē: organiski bojājumi, kas var asiņot, invazīvas procedūras vai vienlaicīga hemostāzi ietekmējošu zāļu lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	<i>Ļoti bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Reti:</i> Retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a	<i>Ļoti bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Retāk:</i> Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži^b:</i> Asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Reti:</i> Retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Retāk:</i> Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana

^a: piemēram, hematoma, ekhimoze, izņemot ekhimozi injekcijas vietā, brūces hematoma, hematūrija, asiņošana no deguna un gastrointestināla asiņošana.

^b: biežums, pamatojoties uz retrospektīvu reģistra pētījumu, kurā piedalījās 3526 pacientus (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4 apakšpunktu – trombocītu skaita kontrole)

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	<i>Ļoti bieži:</i> Trombocitozes ^β <i>Bieži:</i> Trombocitopēnija	<i>Retāk:</i> Trombocitopēnija	<i>Ļoti bieži:</i> Trombocitoze ^β <i>Bieži:</i> Trombocitopēnija	<i>Nav zināmi:</i> Trombocitopēnija	<i>Retāk:</i> Trombocitopēnija	<i>Bieži:</i> Trombocitoze ^β Trombocitopēnija <i>Ļoti reti:</i> Imūnalerģiska trombocitopēnija

^β: Trombocītu koncentrācijas palielināšanās >400 g/l.

Pediātriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte bērniem nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamajām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Enoksaparīna nātrija sāls nejauša pārdozēšana pēc intravenozas, ekstrakorporālas vai subkutānas ievadīšanas var izraisīt hemorāģiskas komplikācijas. Pēc perorālu, pat lielu, devu lietošanas enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās ir maz iespējama.

Ārstēšana

Antikoagulanta ietekmi lielā mērā var neitralizēt, lēni intravenozi injicējot protamīnu. Protamīna deva ir atkarīga no injicētās enoksaparīna nātrija sāls devas; 1 mg protamīna neitralizē 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta ietekmi, ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts iepriekšējo 8 stundu laikā. Ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts vairāk nekā 8 stundas pirms protamīna lietošanas vai ja noteikts, ka nepieciešama otra protamīna deva, var ievadīt 0,5 mg protamīna infūziju uz 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls. Ja pēc enoksaparīna nātrija sāls injicēšanas pagājušas vairāk kā 12 stundas, protamīna ievadīšana var nebūt nepieciešama. Tomēr, pat lietojot lielas protamīna devas, enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitāte nekad netiek neitralizēta pilnībā (maksimāli aptuveni 60% apmērā) (skatīt protamīna sāļu parakstīšanas informāciju).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, heparīna grupa. ATĶ kods: B01A B05

Inhixa ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamiskā iedarbība

Enoksaparīns ir LMWH, kura vidējā molmasa ir aptuveni 4500 daltonu, pie kādas standarta heparīna antitrombotiskā un antikoagulanta aktivitāte ir disociējusi. Aktīvā viela ir nātrija sāls.

In vitro attīrītā sistēmā enoksaparīna nātrija sāļi ir augsta anti-Xa aktivitāte (aptuveni 100 SV/mg) un zema anti-IIa vai antitrombīna aktivitāte (aptuveni 28 SV/mg), ar attiecību 3.6. Cilvēka organismā šo antikoagulanta aktivitāti mediē anti-trombīns III (ATIII), rezultātā radot anti-trombotisku aktivitāti.

Bez enoksaparīna anti-Xa/IIa aktivitātes tā papildu antitrombotiskās un pretiekaisuma īpašības ir konstatētas veseliem cilvēkiem un pacientiem, kā arī preklīniskajos modeļos.

Tās ietver no ATIII atkarīgu citu asinsreces faktoru, piemēram, VIIa faktora, inhibīciju, endogēnā audu faktora ceļa inhibitora (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI) atbrīvošanās indukciju, kā arī samazinātu fon Villebranda faktora (*von Willebrand factor*, vWF) atbrīvošanos no asinsvadu endotēlija asinsritē. Zināms, ka šie faktori veicina enoksaparīna nātrija sāls vispārējo antitrombotisko darbību.

Lietojot profilaktiski, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē aPTL. Lietojot terapeitiski, aPTL maksimālās aktivitātes laikā var būt 1,5-2,2 reizes ilgāks salīdzinājumā ar kontroles laiku.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ar ķirurģisku operāciju saistītas venozas trombembolijas profilakse

Paidzināta VTE profilakse pēc ortopēdiskas operācijas

Dubultmaskētā pētījumā par paidzinātu profilaksi pacientiem, kuriem veic gūžas protezēšanas operāciju, 179 pacienti pacienti bez venozas trombembolijas, kuri hospitalizācijas laikā sākotnēji saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) subkutāni, tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=90) vienreiz

dienā subkutāni, vai placebo (n=89). DzVT sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā; netika saņemti ziņojumi par PE. Būtiska asiņošana neradās.

Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā subkutāni n (%)	Placebo vienreiz dienā subkutāni n (%)
Visi paildzinātajā profilaksē ārstētie pacienti	90 (100)	89 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits	6 (6,6)	18 (20,2)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimāla DzVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,008

[#]p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,537

Otrajā dubultmaskētajā pētījumā 262 pacienti bez venozas trombembolijas, kuriem veica gūžas protezēšanas operāciju un kuri hospitalizācijas laikā sākotnēji saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) subkutāni, tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=131) vienreiz dienā subkutāni, vai placebo (n=131). Līdzīgi kā pirmajā pētījumā, VTE sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā, vērtējot gan kopējo VTE gadījumu skaitu (21 enoksaparīna nātrija sāls grupā [16%] un 45 placebo grupā [34,4%]; p=0,001), gan proksimālas DzVT gadījumu skaitu (8 enoksaparīna nātrija sāls grupā [6,1%] un 28 placebo grupā [21,4%]; p<0,001). Starp enoksaparīna nātrija sāls un placebo grupu nekonstatēja būtiskas asiņošanas biežuma atšķirības.

Paildzināta VTE profilakse pēc onkoloģiskas ķirurģiskas operācijas

Dubultmaskētā daudzcentru pētījumā salīdzināja profilakses ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu un vienas nedēļas shēmu, vērtējot drošumu un efektivitāti 332 pacientiem, kam veica plānveida operāciju saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī. Pacienti 6 līdz 10 dienu garumā katru dienu saņēma enoksaparīna nātrija sāli (4000 SV (40 mg) subkutāni), un pēc tam pēc nejaušības principa tika sadalīti grupās, lai vēl 21 dienas garumā saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli, vai placebo. 25. un 31. dienā vai agrāk, ja radās venozas trombembolijas simptomi, veica abpusēju venogrāfiju. Pacientus novēroja trīs mēnešus. Profilakse ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu garumā pēc ķirurģiskas operācijas saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī būtiski samazināja venogrāfiski pierādītas trombozes sastopamību salīdzinājumā ar profilaksi, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienas nedēļas garumā. Venozas trombembolijas biežums dubultmaskētā perioda beigās bija 12,0 % (n=20) placebo grupā un 4,8% (n=8) enoksaparīna nātrija sāls grupā; p=0,02. Tāda atšķirība bija saglabājusies arī pēc trim mēnešiem [13,8% salīdzinājumā ar 5,5% (n=23 salīdzinājumā ar 9), p=0,01]. Dubultmaskētajā vai novērošanas posmā nebija atšķirību asiņošanas vai citu komplikāciju biežuma ziņā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību, kas varētu ierobežot kustību spēju

Dubultmaskētā, daudzcentru, paralēlu grupu pētījumā enoksaparīna nātrija sāli 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā subkutāni salīdzināja ar placebo DzVT profilaksē terapeitiskiem pacientiem ar būtiski ierobežotu kustību spēju akūtas slimības laikā (ko definēja kā <10 metrus lielu nostaigāto attālumu ≥3 dienu laikā). Šajā pētījumā piedalījās pacienti ar sirds mazspēju (III vai IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas); akūtu respiratoru mazspēju vai komplikētu hronisku respiratoru nepietiekamību, un akūtu infekciju vai akūtu reimatismu; ja šie traucējumi bija saistīti ar vismaz vienu VTE riska faktoru (vecums ≤75 gadi, vēzis, iepriekš bijusi VTE, aptaukošanās, varikozas vēnas, hormonālā terapija vai hroniska sirds vai respiratora mazspēja).

Pavisam pētījumā tika iesaistīti 1102 pacienti, un 1073 pacienti saņēma šīs zāles. Ārstēšana turpinājās 6 līdz 14 dienas (ilguma mediāna 7 dienas). Lietots devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā subkutāni, enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja VTE sastopamību salīdzinājumā ar placebo. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) vienreiz dienā subkutāni n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā subkutāni n (%)	Placebo n (%)
Visi akūtas slimības laikā zāles saņēmušie terapeitiskie pacienti	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimāla DzVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venoza trombembolija, kas ietvēra DzVT, PE un nāvi, par kuras cēloni uzskatīja trombemboliju

* p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,0002

Aptuveni 3 mēnešus pēc iesaistīšanas pētījumā VTE sastopamība enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) terapijas grupā bija saglabājusies būtiski mazāka nekā placebo grupā. Kopējais un būtiskas asiņošanas biežums placebo grupā bija attiecīgi 8,6% un 1,1%, enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) grupā — 11,7% un 0,3%, bet enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) grupā — 12,6% un 1,7%.

DzVT ar vai bez PE ārstēšana

Daudzcentru, paralēlo grupu pētījumā 900 pacienti ar akūtu DzVT apakšējās ekstremitātēs un ar PE vai bez tās tika randomizēti, lai stacionāra apstākļos saņemtu vai nu (i) enoksaparīna nātrija sāli 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā subkutāni, vai (ii) enoksaparīna nātrija sāli 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām subkutāni, vai (iii) heparīna intravenozu *bolus* injekciju (5000 SV), pēc tam lietojot nepārtrauktu infūziju (ko ievadīja, lai panāktu aPTL no 55 līdz 85 sekundēm). Pavisam pētījumā tika randomizēti 900 pacienti, un visi pacienti saņēma šīs zāles. Visi pacienti saņēma arī varfarīna nātrija sāli (deva koriģēta atbilstoši protrombīna laikam, lai panāktu INR vērtību no 2,0 līdz 3,0); to sāka lietot 72 stundu laikā pēc tam, kad tika sāktas enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapija, un to turpināja lietot 90 dienu garumā. Enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapiju lietoja vismaz 5 dienas vai līdz brīdim, kad tika sasniegta varfarīna nātrija sāls INR mērķa vērtība. Abas enoksaparīna nātrija sāls shēmas bija ekvivalentas standarta heparīna terapijai, mazinot venozas trombembolijas (DzVT un/vai PE) recidīva risku. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā subkutāni n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā subkutāni n (%)	Heparīna intravenozaterapija, kas bija koriģēta atbilstoši aPTL n (%)
Visi zāles saņēmušie pacienti ar DzVT un PE vai bez tās	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Tikai DzVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimāla DzVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venozā trombembolija (DzVT un/vai PE)

*95% ticamības intervāls, vērtējot kopējā VTE gadījumu skaita atšķirības starp ārstēšanas grupām, bija šāds:

- enoksaparīna nātrija sāls vienreiz dienā salīdzinājumā ar heparīnu (no -3,0 līdz 3,5);
- enoksaparīna nātrija sāls ik pēc 12 stundām salīdzinājumā ar heparīnu (no -4,2 līdz 1,7).

Būtiskas asiņošanas biežums enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā grupā bija 1,7%, enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1,0 mg/kg) divreiz dienā grupā — 1,3%, bet heparīna grupā — 2,1%.

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstoša ārstēšana un recidīvu profilakse pacientiem ar aktīvu vēzi

Klīniskajos pētījumos ar ierobežotu pacientu skaitu recidivējošas venozās trombembolijas (VTE) biežuma rādītāji pacientiem, kuri tika ārstēti ar enoksaparīnu vienu vai divas reizes dienā 3 līdz 6 mēnešus, un pacientiem, kuri saņēma varfarīnu, ir salīdzināmi.

Efektivitāte reālās dzīves apstākļos tika novērtēta 4451 pacienta grupā ar simptomātisku VTE un aktīvu vēzi no daudznacionālā VTE un citu trombotisku stāvokļu pacientu reģistra RIETE. 3526 pacienti saņēma subkutāni enoksaparīnu līdz 6 mēnešiem, bet 925 pacienti saņēma subkutāni tinzaparīnu vai dalteparīnu. No 3526 pacientiem, kuri tika ārstēti ar enoksaparīnu, 891 pacients saņēma 1,5 mg/kg vienu reizi dienā kā sākotnējo terapiju, ārstēšanu turpinot 6 mēnešus (tikai vienu reizi dienā), 1854 pacienti saņēma sākotnēji 1,0 mg/kg divas reizes dienā, ārstēšanu turpinot 6 mēnešus, (tikai divas reizes dienā), un 687 pacienti kā sākotnējo terapiju saņēma 1,0 mg/kg divas reizes dienā, kam sekoja turpmāka ārstēšana 6 mēnešus ar 1,5 mg/kg vienu reizi dienā (divas reizes dienā - vienu reizi dienā). Vidējais ārstēšanas ilgums un mediāna līdz ārstēšanās shēmas maiņai bija attiecīgi 17 dienas un 8 dienas. Starp abām grupām nebija būtisku atšķirību attiecībā uz VTE recidīvu biežumu (skatīt tabulu), pie kam enoksaparīns atbilst iepriekš noteiktajam efektivitātes kritērijam 1,5 (HR koriģēts ar attiecīgiem kovariātiem 0,817, 95% TI: 0,499-1,336). Starp abām grupām nebija statistiski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz lielas asiņošanas (letālas vai bez letāla iznākuma) un nāves (jebkādu iemeslu dēļ) relatīvo risku (skatīt tabulu).

Tabula. Efektivitātes un drošuma rezultāti RIETECAT pētījumā

Rezultāts	Enoksaparīns n=3526	Cits LMWH n=925	Pielāgotas bīstamības koeficienti – enoksaparīns/cits LMWH [95% ticamības intervāls]
-----------	------------------------	--------------------	---

VTE recidīvs	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Liela asiņošana	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Neliela asiņošana	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Letālie gadījumi	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Tālāk ir sniegts pārskats par pacientu, kuri ir pabeiguši 6 mēnešu ārstēšanās kursu, rezultātiem katrā ārstēšanas shēmā, kas izmantota RIETECAT pētījumā:

Tabula. 6 mēnešu rezultāti pacientiem, kuri pabeidza 6 mēnešu ārstēšanās kursu dažādās shēmās

Rezultāts N (%) (95% TI)	Enoksap arīns visās shēmās	Enoksap arīns visās shēmās					ES atļauti LMWH
		Enoksap arīns 1x dienā	Enoksap arīns 2x dienā	Enoksap arīns 2x-1x dienā	Enoksap arīns 1x-2x dienā	Enoksap arīns Vairāk nekā viena maiņa	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE recidīvs	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%)
Liela asiņošana (letāla un bez letāla iznākuma)	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%)
Neliela asiņošana ar klīnisku nozīmi	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%)
Nāve jebkādu iemeslu dēļ	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%)
Letāla PE vai ar asiņošanu saistīta nāve	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 dati ar 95% TI							

Nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 3171 pacients, kas bija iesaistīts pētījumā nestabilas stenokardijas vai miokarda infarkta bez Q zoba akūtā fāzē, tika randomizēti, lai kopā ar acetilsalicilskābi (no 100 līdz 325 mg dienā) saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli devā 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām, vai nefrakcionētu heparīnu intravenozi ik pēc 12 stundām, pielāgojot terapiju atkarībā no aPTL. Pacienti vajadzēja būt ārstētiem slimnīcā vismaz 2 un ne vairāk kā 8 dienas līdz klīniskā stāvokļa stabilizēšanai, revaskularizācijas procedūrām vai izrakstīšanai no slimnīcas. Pacienti bija jānovēro līdz 30 dienu garumā. Salīdzinot ar heparīnu, enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja kombinēto stenokardijas, miokarda infarkta un nāves sastopamību: 14. dienā tas bija samazinājies no 19,8 līdz 16,6% (relatīvā riska samazinājums par 16,2%). Šāds kombinētās sastopamības samazinājums bija saglabājies arī pēc 30 dienām (no 23,3 līdz 19,8%; relatīvā riska samazinājums par 15%).

Nebija būtisku atšķirību, vērtējot būtisku asiņošanu, lai gan asiņošana subkutānas injekcijas vietā bija biežāka.

Akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 20 479 pacienti ar STEMI, kas bija piemēroti fibrinolītiskās terapijas saņemšanai, tika randomizēti, lai saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli vienā 3000 SV (30 mg) intravenozā bolus injekcijā apvienojumā ar 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutānu devu, pēc tam ik pēc 12 stundām ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutānas injekcijas veidā, vai intravenozi nefrakcionētu heparīnu, kas pielāgots aPTL, 48 stundu garumā. Visi pacienti vismaz 30 dienu garumā tika ārstēti arī ar acetilsalicilskābi. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem no 75 gadu vecuma enoksaparīna nātrija sāls dozēšanas stratēģija tika pielāgota. Enoksaparīna nātrija sāls subkutānas injekcijas veica līdz pacienta izrakstīšanai no slimnīcas vai maksimāli astoņu dienu garumā (kas ir agrāk).

4716 pacientiem veica perkutānu koronāro intervenci ar antitrombotisku terapiju, lietojot maskētas pētāmās zāles. Tāpēc enoksaparīna nātrija sāls grupas pacientiem PCI veica, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (nemainot zāles) un izmantojot iepriekšējos pētījumos aprobēto shēmu, tas ir, nelietojot papildu devas, ja pēdējā subkutāna ievadīšanas reize bijusi mazāk nekā 8 stundas pirms balona piepūšanas, vai intravenozas bolus injekcijas veidā ievadot 30 SV/kg (0,3 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls, ja pēdējā subkutāna ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas. Enoksaparīna nātrija sāls, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, būtiski samazināja primārā mērķa kritēriju, kas bija kombinēts un ietvēra nāvi jebkāda cēloņa dēļ vai atkārtotu miokarda infarktu pirmo 30 dienu laikā pēc randomizācijas, sastopamību [9,9 procenti enoksaparīna nātrija sāls grupā un 12,0 procenti nefrakcionētā heparīna grupā]; relatīvā riska samazinājums bija 17 procenti ($p<0,001$). Ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli priekšrocības, par ko liecina vairāki efektivitātes raksturlielumi, parādījās pēc 48 stundām, kad bija vērojama atkārtota miokarda infarkta relatīvā riska samazināšanās par 35%, salīdzinot ar nefrakcionētā heparīna terapiju ($p<0,001$).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primāro mērķa kritēriju bija nemainīga visās nozīmīgākajās apakšgrupās, arī dalot pacientus pēc vecuma, dzimuma, infarkta lokalizācijas, diabēta anamnēzē, iepriekš bijuša miokarda infarkta, lietotā fibrinolītiskā līdzekļa veida un laika līdz ārstēšanai ar pētāmajām zālēm.

Ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, bija būtiska terapeitiska priekšrocība pacientiem, kuriem 30 dienu laikā pēc randomizācijas veica perkutānu koronāro intervenci (relatīvā riska samazinājums par 23 procentiem), vai pacientiem, kuri saņēma terapeitisku ārstēšanu (relatīvā riska samazinājums par 15 procentiem, attiecībā uz mijiedarbību $p=0,27$).

30 dienu saliktais mērķa kritērijs, kas ietvēra nāvi, atkārtotu miokarda infarktu vai intrakraniālu asiņošanu (tīrā klīniskā ieguvuma raksturlielums) enoksaparīna nātrija sāls grupā radās būtiski retāk (10,1%; $p<0,0001$) nekā heparīna grupā (12,2%), kas atbilst relatīvā riska samazinājumam par 17% par labu ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli.

Būtiskas asiņošanas sastopamība pēc 30 dienām enoksaparīna nātrija sāls grupā bija būtiski lielāka (2,1%; $p<0,0001$) nekā heparīna grupā (1,4%). Enoksaparīna nātrija sāls grupā bija lielāka gastrointestinālas asiņošanas sastopamība (0,5%) nekā heparīna grupā (0,1%), bet intrakraniālas asiņošanas sastopamība abās grupās bija līdzīga (0,8% enoksaparīna nātrija sāls grupā un 0,7% heparīna grupā).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primārajiem vērtētajiem raksturlielumiem, kas tika novērota pirmo 30 dienu laikā, saglabājās 12 mēnešus ilgā novērošanas periodā.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz literatūras datiem, enoksaparīna nātrija sāls lietošana 4000 SV (40 mg) devā pacientiem ar cirozi (B-C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir droša un efektīvi novērš portālo vēnu trombozi. Jāņem vērā, ka literatūras pētījumiem var būt ierobežojumi. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, jo šiem pacientiem ir palielināta asiņošanas iespējamība (skatīt 4.4. apakšpunktu), un oficiāli devas noteikšanas pētījumi pacientiem ar cirozi (A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav veikti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārējais raksturojums

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskie raksturlielumi pētīti galvenokārt attiecībā uz plazmas anti-Xa aktivitātes laiku un arī attiecībā uz anti-IIa aktivitāti, lietojot ieteikto devu, pēc vienreizējas un atkārtotas subkutānas ievadīšanas un pēc vienreizējas intravenozas ievadīšanas. Kvantitatīvi anti-Xa un anti-IIa farmakokinētisko aktivitāti noteica, izmantojot validētas amidolītiskās metodes.

Uzsūkšanās

Enoksaparīna nātrija sāls absolūtā biopieejamība pēc subkutānas injekcijas, ņemot vērā anti-Xa aktivitāti, ir tuvu 100%.

Var izmantot atšķirīgas devas un zāļu formas, kā arī dozēšanas shēmas.

Vidējā maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā vērojama 3 līdz 5 stundas pēc subkutānas injekcijas un atbilst aptuveni 0,2, 0,4, 1,0 un 1,3 anti-Xa SV/ml pēc tam, kad vienreizējas subkutānas injekcijas veidā ievadīta attiecīgi 2000 SV, 4000 SV, 100 SV/kg vai 150 SV/kg deva (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg vai 1,5 mg/kg).

3000 SV (30 mg) intravenoza *bolus* injekcija, pēc kuras tūlīt sāka lietot 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām, izraisīja sākotnējo maksimālo anti-Xa aktivitātes līmeni 1,16 SV/ml ($n=16$) un vidējo iedarbību, kas atbilst 88% no iedarbības līdzsvara koncentrācijā. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā ārstēšanas dienā.

Pēc 4000 SV (40 mg) atkārtotas subkutānas ievadīšanas vienreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem vienreiz dienā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā dienā, un vidējā iedarbība ir par aptuveni 15% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas. Pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas subkutānas ievadīšanas divreiz dienā līdzsvara fāze tiek sasniegta laikā no 3. līdz 4. dienai, un vidējā iedarbība ir aptuveni par 65% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas lietošanas, bet vidējā maksimālā un zemākā anti-Xa aktivitāte ir attiecīgi aptuveni 1,2 un 0,52 SV/ml.

Injekcijas tilpums un devas koncentrācija 100-200 mg/ml robežās neietekmē farmakokinētiskos raksturlielumus veseliem brīvprātīgajiem.

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika ieteicamo devu diapazonā šķiet lineāra.

Mainība vienam pacientiem un starp pacientiem ir zema. Pēc atkārtotas subkutānas ievadīšanas zāles neuzkrājas.

Anti-IIa aktivitāte plazmā pēc subkutānas ievadīšanas ir aptuveni desmit reižu mazāka nekā anti-Xa aktivitāte. Vidējo maksimālo anti-IIa aktivitāti novēro aptuveni 3 - 4 stundas pēc subkutānas injekcijas, un pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas divreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas vienreiz dienā tā ir attiecīgi 0,13 SV/ml un 0,19 SV/ml.

Izkliede

Enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitātes izklijes tilpums ir aptuveni 4,3 litri, un tas ir gandrīz tāds pats kā asiņu tilpums.

Biotransformācija

Enoksaparīna nātrija sāls galvenokārt metabolizējas aknās, desulfurējoties un/vai depolimerizējoties līdz savienojumiem ar mazāku molmasu un daudz mazāku bioloģisko aktivitāti.

Eliminācija

Enoksaparīna nātrija sāls irviela, kurai raksturīgs zems klīrenss: vidējais anti-Xa plazmas klīrenss pēc 6 stundas ilgas intravenozas infūzijas, kurā ievadīta deva 150 SV/kg (1,5 mg/kg), ir 0,74 l/h. Eliminācija notiek vienā fāzē, un eliminācijas pusperiods pēc vienas subkutānas devas ir aptuveni 5 stundas, bet pēc atkārtotām subkutānām devām tas ir aptuveni līdz 7 stundām. Aktīvo fragmentu renālais klīrenss veido aptuveni 10% no ievadītās devas, bet kopējā aktīvo un neaktīvo fragmentu izvadīšana caur nierēm — 40% no devas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, enoksaparīna nātrija sāls kinētikas raksturlielumi gados vecākiem cilvēkiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem cilvēkiem neatšķiras, ja vien ir normāli nieru darbības rādītāji. Tomēr, tā kā ir zināms, ka līdz ar vecumu pavājinās nieru darbība, gados vecākiem pacientiem var būt samazināta enoksaparīna nātrija sāls eliminācija (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar progresējušu cirozi, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā, lielāks aknu darbības traucējumu smagums (vērtējot pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bija saistīts ar mazāku maksimālo anti-Xa aktivitāti. Šāds samazinājums galvenokārt bija saistīts ar samazinātu ATIII koncentrāciju, kas rodas sekundāri samazinātai ATIII sintēzei pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Līdzsvara koncentrācijā novērota lineāra sakarība starp anti-Xa plazmas klīrensu un kreatinīna klīrensu, kas liecina par samazinātu enoksaparīna nātrija sāls klīrensu pacientiem ar pavājinātu nieru darbību. Anti-Xa aktivitāte, par ko liecina zemlīknes laukums (AUC), līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas subkutānas ievadīšanas vieglu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 30–50 ml) ir nedaudz palielināta. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) AUC līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas subkutānas ievadīšanas ir būtiski — vidēji par 65% — lielāks (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Hemodialīze

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika pēc vienreizējas 25 SV, 50 SV vai 100 SV/kg devas intravenozas ievadīšanas (0,25, 0,50 vai 1,0 mg/kg) izrādījās līdzīga kā kontroles populācijā, lai gan AUC bija divreiz lielāks nekā kontroles grupā.

Ķermeņa masa

Pēc atkārtotas subkutānas ievadīšanas 150 SV/kg (1,5 mg/kg) devā anti-Xa aktivitātes vidējais AUC līdzsvara koncentrācijā veseliem brīvprātīgajiem ar aptaukošanos (KMI 30–48 kg/m²) ir nedaudz lielāks nekā kontroles grupas dalībniekiem, kuriem nav aptaukošanās, taču maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā nav palielināta. Pacientiem ar aptaukošanos ir mazāks ķermeņa masai pielāgotais klīrenss, ievadot subkutāni.

Kad devas tika ievadītas, nekoriģējot pēc ķermeņa masas, atklājās, ka pēc vienas subkutāni ievadītas 4000 SV (40 mg) devas anti-Xa iedarbība sievietēm ar nelielu svaru (<45 kg) ir par 52% spēcīgāka, bet vīriešiem ar nelielu svaru (<57 kg) — par 27% spēcīgāka nekā kontroles grupas personām ar normālu ķermeņa masu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Lietojot vienlaicīgi, nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp enoksaparīna nātrija sāli un trombolītiskajiem līdzekļiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Izņemot enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta iedarbību, citas nelabvēlīgas reakcijas, lietojot 15 mg/kg dienā 13 nedēļas ilgos subkutānas toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem un 10 mg/kg dienā 26 nedēļas ilgos subkutānas un intravenozas toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem, nekonstatēja.

In vitro pārbaudēs, tai skaitā Eimsa testā un peļu limfomas šūnu mutāciju veicināšanas testā, enoksaparīna nātrija sāļi nav konstatēti mutagēna aktivitāte; *in vitro* pārbaudēs, veicot cilvēka limfocītu hromosomu aberāciju testu, un *in vivo* pārbaudēs, veicot žurku kaulu smadzeņu hromosomu aberāciju testu, šīm zālēm nav konstatēta klastogēna aktivitāte.

Grūsnām žurku un trušu matītēm veiktajos pētījumos, lietojot subkutānas enoksaparīna nātrija sāls devas līdz 30 mg/kg dienā, nekonstatēja pierādījumus par teratogēnu ietekmi vai fetotoksicitāti. Konstatēts, ka enoksaparīna nātrija sāls neietekmē žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti vai reproduktivitāti, subkutāni ievadot līdz 20 mg/kg lielas dienas devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

s.c. injekcija

Nedrīkst jaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

i.v. (bolus) injekcija tikai akūta STEMI indikācijai

Enoksaparīna nātrija sāļi var droši ievadīt ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pilnšļirce

3 gadi

Ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām atšķaidītas zāles

8 stundas

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,8 ml šķīdums: caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un violetu polipropilēna virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar adatas aizsargu.

Iepakojumā pa:

- 2, 10 un 30 pilnšļircēm
- 10 un 30 pilnšļircēm ar adatas aizsargu

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

NORĀDĪJUMI PAR RĪKOŠANOS: PILNŠĪRCE

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci bez adatas aizsarga

Ja spējat injicēt sev šo zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojietšo zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

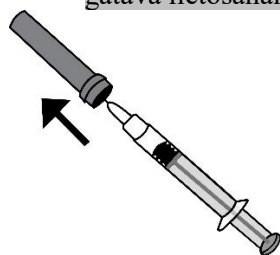
Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

- 5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

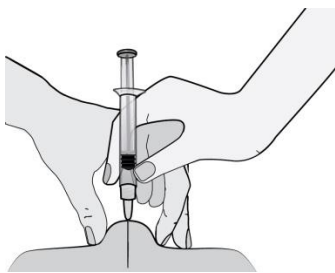


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

- 6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā.



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

10) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci ar adatas aizsargu

Jūsu pilnšļircei ir pievienots adatas aizsargs, lai aizsargātu Jūs pret savainošanu ar adatu.

Ja spējat injicēt sev zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

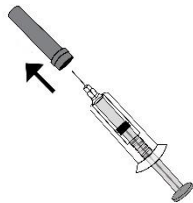
Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

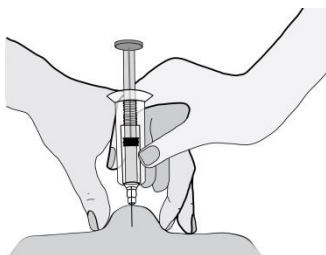


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

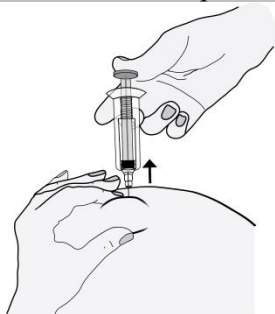
Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

10) Spēcīgi uzspiediet uz šļirces virzuļa. Adatas plastikāta aizsargierīce, kam ir cilindra forma, automātiski uzbīdīsies virsū adatai, to pilnībā nosedzot.

"CLICK"



- 11)** Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1132/069
EU/1/16/1132/073
EU/1/16/1132/075
EU/1/16/1132/076
EU/1/16/1132/077

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 15/09/2016
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 26/08/2021

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācijas par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 15000 SV (150 mg)/1 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur enoksaparīna nātrija sāli (*enoxaparinum natricum*) ar 15000 SV anti-Xa aktivitātes (atbilst 150 mg) 1 ml ūdens injekcijām.

Enoksaparīna nātrija sāls ir bioloģiskas izcelsmes viela, ko iegūst no cūku zarnu gļotādas iegūta heparīna benzilestera sārmainās depolimerizācijas ceļā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē (injekcija).

Dzidrs, bezkrāsains līdz bāli dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Inhixa indicēts pieaugušajiem:

- Venozas trombembolijas profilaksei vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem veic ortopēdiskas vai vispārējas ķirurģiskās operācijas, tai skaitā ļaundabīgo audzēju ķirurģiskās operācijas.
- Venozas trombembolijas profilaksei terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību (piem., akūtu sirds mazspēju, elpošanas nepietiekamību, smagām infekcijām vai reimatiskām slimībām) un ierobežotām pārvietošanās spējām, kuriem ir palielināts venozas trombembolijas risks.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšanai, izņemot PE, kad varētu būt nepieciešama trombolītiska terapija vai ķirurģiska ārstēšana.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstošai ārstēšanai un recidīvu profilaksei pacientiem ar aktīvu vēzi.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.
- Akūts koronārais sindroms:
 - nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (*Non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) ārstēšanai kombinācijā ar perorāli lietojamu acetilsalicilskābi;
 - akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) ārstēšanai, tai skaitā pacientiem, kuriem nepieciešama medicīniska funkciju regulācija, vai sekojošas perkutānas koronārās intervences (*percutaneous coronary intervention*, PCI) gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Venozas trombembolijas profilakse vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem

Individuālo trombembolijas risku pacientiem var noteikt, izmantojot validētu riska stratificēšanas modeli.

- Pacientiem ar vidēju trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 2000 SV (20 mg) vienu reizi dienā subkutānas injekcijas veidā. Vidēja riska ķirurģisku operāciju gadījumā pierādīts, ka pirmsoperācijas periodā sāka enoksaparīna nātrija sāls lietošana (2 stundas pirms ķirurģiskas operācijas) 2000 SV (20 mg) devā ir efektīva un droša. Vidēja riska pacientiem enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina vismaz 7-10 dienas neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Profilakse jāturpina, līdz pacientam vairs nav būtiski samazināts kustīgums.
- Pacientiem ar augstu trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā subkutānas injekcijas veidā; terapiju vēlams sākt 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas. Ja enoksaparīna nātrija sāls profilaktisku lietošanu nepieciešams sākt agrāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas (piem., augsta riska grupas pacientiem, kuri gaida uz plānveida ortopēdisku ķirurģisko operāciju), pēdējā injekcija jāievada ne vēlāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas, un šo zāļu lietošana jāatsāk 12 stundas pēc operācijas.
 - Pacientiem, kuriem veic apjomīgas ortopēdiskas ķirurģiskās operācijas, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 5 nedēļu garumā.
 - Pacientiem ar augstu venozas trombembolijas (VTE) risku, kuriem veic vēdera dobuma vai iegurnā ķirurģisku operāciju ļaundabīga audzēja dēļ, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 4 nedēļu garumā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem

Enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā subkutānas injekcijas veidā.

Enoksaparīna nātrija sāls lietošanu ordinē vismaz uz 6 līdz 14 dienām neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Ieguvums no ārstēšanas, kuras ilgums pārsniedz 14 dienas, nav pierādīts.

DzVT un PE ārstēšana

Enoksaparīna nātrija sāli var ievadīt subkutāni, vai nu vienu reizi dienā injicējot 150 SV/kg (1,5 mg/kg), vai divas reizes dienā injicējot pa 100 SV/kg (1 mg/kg).

Shēma jāizvēlas ārstam, pamatojoties uz individuālu novērtējumu un ņemot vērā arī trombembolijas riska un asiņošanas riska novērtējumu. Shēma, kad lieto 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienu reizi dienā, jāizmanto pacientiem bez komplikācijām un ar zemu VTE atkārtotā risku. Shēma, kad lieto 100 SV/kg (1 mg/kg) divas reizes dienā, jāizmanto visiem pārējiem pacientiem, piemēram, pacientiem, kuriem ir aptaukošanās, simptomātiska PE, vēzis, atkārtota VTE vai proksimāla (*vena iliaca*) tromboze.

Ārstēšanu ar enoksaparīna nātrija sāli ordinē vidēji uz 10 dienām. Kad tas ir atbilstoši, jāsāk perorālo antikoagulantu terapija (skatīt “Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli uz perorālajiem antikoagulantiem” 4.2. apakšpunkta beigās).

Veicot dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstošu ārstēšanu un recidīvu profilaksi pacientiem ar aktīvu vēzi, ārstiem ir rūpīgi jāizvērtē pacienta individuālais trombembolijas un asiņošanas risks.

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg), ko ievada divas reizes dienā subkutānas injekcijas veidā 5 līdz 10 dienas, kam seko 150 SV/kg (1,5 mg/kg) reizi dienā subkutānas injekcijas veidā līdz 6 mēnešiem. Nepārtrauktas antikoagulantu terapijas ieguvums ir atkārtoti jāizvērtē pēc 6 mēnešu ilga ārstēšanas perioda.

Trombu veidošanās profilakse hemodialīzes laikā

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls.

Pacientiem ar augstu asiņošanas risku deva jāsamazina līdz 50 SV/kg (0,5 mg/kg), ja ir pieeja diviem asinsvadiem, vai līdz 75 SV/kg (0,75 mg/kg), ja ir pieeja vienam asinsvadam.

Hemodialīzes laikā enoksaparīna nātrija sāls jāievada arteriālās līnijas kontūrā dialīzes sesijas sākumā. Šādai devai parasti ir pietiekams efekts 4 stundu sesijai, tomēr, ja konstatē fibrīna gredzenus, piemēram, pēc ilgākas sesijas nekā parasti, var lietot papildu devu no 50 SV līdz 100 SV/kg (no 0,5 līdz 1 mg/kg).

Dati par pacientiem, kuriem enoksaparīna nātrija sāli lieto profilaksei vai ārstēšanai un hemodialīzes sesiju laikā, nav pieejami.

Akūts koronārais sindroms: nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšana un akūta STEMI ārstēšana

- Nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām subkutānas injekcijas veidā kombinācijā ar antiagregantu. Terapijas ilgumam jābūt vismaz 2 dienas, un tā jāturpina, līdz klīniskais stāvoklis stabilizējies. Parasti ārstēšanas ilgums ir no 2 līdz 8 dienām. Neatkarīgi no ārstēšanas stratēģijas visiem pacientiem, kuriem nav kontrindikāciju, ieteicams lietot acetilsalicilskābi sākotnējā perorālajā piesātinošajā devā 150–300 mg (pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši acetilsalicilskābi) un uzturošajā devā 75–325 mg dienā ilgtermiņā.
- Akūta STEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza bolus deva 3000 SV (30 mg) plus 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāna deva, pēc tam ik pēc 12 stundām subkutāni ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg; katrā no pirmajām divām subkutānām devām maksimāli 10 000 SV (100 mg)). Ja vien nav kontrindikāciju, vienlaicīgi jālieto atbilstoša antiagregantu terapija, piemēram, acetilsalicilskābe perorāli (no 75 mg līdz 325 mg vienu reizi dienā). Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 8 dienas vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas, atkarībā no tā, kas notiek agrāk. Lietojot kopā ar trombolītisku līdzekli (fibrīnspecifisku vai ne-fibrīnspecifisku), enoksaparīna nātrija sāls jālieto 15 minūtes pirms un 30 minūtes pēc fibrinolītiskās terapijas sākuma.
 - Informāciju par devu pacientiem, kuru vecums ir ≤ 75 gadi, skatīt sadaļā “Gados vecāki cilvēki”.
 - Ja pacientiem, kuriem veic PKI, pēdējā enoksaparīna nātrija sāls deva ievadīta mazāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, papildu devas nav nepieciešamas. Ja pēdējā subkutāna deva ievadīta vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, jāievada enoksaparīna nātrija sāls intravenoza bolus deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg).

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte pediatriskajā populācijā nav pierādīta.

Dati nav pieejami

Gados vecāki cilvēki

Nevienas indikācijas gadījumā, izņemot STEMI, gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāsamazina, ja vien nav nieru darbības traucējumu (skatīt tālāk “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktu). Akūta STEMI ārstēšanai gados vecākiem pacientiem no ≤ 75 gadu vecuma nedrīkst izmantot sākotnējo intravenozo bolus devu. Jāsāk ar 75 SV/kg (0,75 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām (maksimāli 7500 SV (75 mg) katrā no tikai pirmajām divām subkutānām devām, pēc tam pārējās lietošanas reizēs lietojot pa 75 SV/kg (0,75 mg/kg) subkutāni). Informāciju par devu gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem skatīt turpmāk zem virsraksta “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Pieejamie dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu), un šiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)

Smagi nieru darbības traucējumi

Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Devu tabula pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [15–30] ml/min):

Indikācija	Dozēšanas shēma
------------	-----------------

Venozas trombembolijas profilakse	2000 SV (20 mg) subkutāni reizi dienā
DzVT un PE ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni reizi dienā
Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni reizi dienā
Akūta STEMI ārstēšana (pacientiem vecumā līdz 75 gadiem)	1 x 3000 SV (30 mg) intravenoza <i>bolus</i> injekcija plus 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni ik pēc 24 stundām
Akūta STEMI ārstēšana (pacientiem pēc 75 gadu vecuma)	Bez sākotnējas intravenozas <i>bolus</i> injekcijas, 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni ik pēc 24 stundām

Ieteicamie devas pielāgojumi neattiecas uz hemodialīzes indikāciju.

Vidēji smagi un viegli nieru darbības traucējumi

Lai gan nav ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min), ieteicama rūpīga klīniska novērošana.

Lietošanas veids

Inhixa nav indicēts intramuskulārai lietošanai, tādēļ to nedrīkst ievadīt šādā veidā.

Venozas trombembolijas profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas, DzVT un PE ārstēšanai, ilgstošai DzVT un PE ārstēšanai pacientiem ar aktīvu vēzi, nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāli jāievada subkutānu injekciju veidā.

- Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu intravenozu *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko subkutāna injekcija.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā ieteicams ievadīt, izmantojot dialīzes kontūra arteriālo līniju.

Vienreizējai lietošanai paredzētā pilnšļirce ir gatava tūlītējai lietošanai.

Izmantojot ampulas vai vairākdevu flakonus, ieteicams izmantot tuberkulīna vai ekvivalentu šļirci, lai nodrošinātu atbilstoša zāļu tilpuma paņemšanu.

sc injekcijas tehnika

Injekciju vēlams veikt, pacientam atrodoties guļus stāvoklī. Enoksaparīna nātrija sāli ievada dziļas subkutānas injekcijas veidā.

Izmantojot pilnšļirci, pirms injekcijas no šļirci nedrīkst izspiest gaisa pūslīti, lai izvairītos no zāļu zuduma. Ja, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, jāpielāgo injicējama zāļu daudzums, jāizmanto graduētās pilnšļirci, lai sasniegtu vajadzīgo tilpumu, pirms injekcijas likvidējot lieko daudzumu. Dažos gadījumos precīza deva nav iespējama šļirci mēriedaļu dēļ, un tādā gadījumā tilpums jānoapaļo līdz tuvākajai iedaļai.

Zāles pārmaiņus jāievada anterolaterāli vai posterolaterāli vēdera sienā kreisajā un labajā pusē.

Adata visā garumā vertikāli jāievada ādas krokā, kas tiek saudzīgi turēta starp īkšķi un rādītājpirkstu. Ādas kroku nedrīkst atlaist, kamēr injekcija nav pabeigta. Pēc ievadīšanas injekcijas vietu nedrīkst berzēt.

Piezīme par pilnšļircēm ar automātisko drošības sistēmu: injekcijas beigās sāk darboties drošības sistēma (skatīt norādījumus 6.6. apakšpunktā).

Ja pacients zāles ievada patstāvīgi, viņam jāievēro instrukcijas, kas sniegtas šo zāļu iepakojumam pievienotajā pacientiem paredzētajā lietošanas instrukcijā.

iv (bolus) injekcija (tikai akūta STEMI indikācijai)

Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu intravenozu *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko subkutāna injekcija.

Intravenozai injekcijai var izmantot vai nu vairākdevu flakonu, vai pilnšļirci.

Enoksaparīna nātrija sāls jāievada caur intravenozo līniju. To nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm. Lai izvairītos no enoksaparīna nātrija sāls iespējamās sajaukšanas ar citām zālēm, intravenoza pieeja pirms un pēc enoksaparīna nātrija sāls intravenozas *bolus* ievadīšanas jāizskalo ar pietiekamu daudzumu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma vai 5% glikozes šķīduma ūdenī injekcijām, lai attīrītu zāļu ievadīšanas pieslēgvietu. Enoksaparīna nātrija sāli drīkst droši ievadīt kopā ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām.

Sākotnēja 3000 SV (30 mg) bolus injekcija

Sākotnējai 3000 SV (30 mg) *bolus* injekcijai, izmantojot graduētu enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirci, liekais šķidrums ir jāizvada, lai šļircē paliktu tikai 3000 SV (30 mg). 3000 SV (30 mg) devu tad var ievadīt tieši intravenozā līnijā.

Papildu bolus injekcija PCI gadījumā, kad pēdējā subkutāna ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas

Pacientiem, kuriem veic PCI, jāievada papildu intravenozu *bolus* deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg), ja pēdējā subkutāna ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Lai precīzi injicētu nelielu šķidruma tilpumu, zāles ieteicams atšķaidīt līdz 300 SV/mL (3 mg/ml).

Lai iegūtu šķīdumu ar koncentrāciju 300 SV/ml (3 mg/ml), izmantojot 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirci, ieteicams lietot 50 ml infūziju maisu (t.i., izmantojot vai nu nātrija hlorīda 9mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām), rīkojoties šādi: ar šļirci paņemiet no infūziju maisa 30 ml un likvidējiet šo šķidrumu. Pie maisā atlikušajiem 20 ml injicējiet visu 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirces saturu. Sajauciet maisa saturu. Paņemiet ar šļirci nepieciešamo atšķaidītā šķīduma daudzumu ievadīšanai intravenozā līnijā.

Pēc atšķaidīšanas injicējamo tilpumu var aprēķināt, izmantojot formulu [atšķaidītā šķīduma tilpums (ml) = pacienta ķermeņa masa (kg) x 0,1] vai izmantojot tālāk doto tabulu. Atšķaidījumu ieteicams sagatavot tieši pirms lietošanas.

Caur intravenozo līniju injicējamais tilpums pēc atšķaidīšanas ar koncentrāciju 300 SV (3 mg)/ml

Ķermeņa masa	Nepieciešamā deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg)	Injicējamais tilpums pēc atšķaidīšanas līdz galīgajai koncentrācijai 300 SV (3 mg)/ml
[kg]	SV	[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 arteriālajā līnijā

Zāles ievada caur dialīzes kontūra arteriālo līniju trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un citiem perorālajiem antikoagulantiem

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un K vitamīna antagonistiem (KVA)

Klīniskā novērošana un laboratoriskie izmeklējumi [protrombīna laiks, ko izsaka kā starptautisko standartizēto koeficientu (*International Normalised Ratio*, INR)] jāintensificē, lai monitorētu KVA efektu.

Tā kā paiet laiks, pirms tiek sasniegts KVA maksimālais efekts, enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina, lietojot konstantu devu, kamēr vien tas ir nepieciešams, lai INR divās secīgās pārbaudēs paliktu attiecīgajai indikācijai vēlamajā terapeitiskajā diapazonā.

Pacientiem, kuri lieto KVA, KVA lietošana jāpārtrauc, un pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jālieto, kad INR vērtība ir nokritusies zem terapeitiskā diapazona.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un tiešas darbības perorālajiem antikoagulantiem (direct oral anticoagulants, DOAC)

Pacientiem, kuri lieto enoksaparīna nātrija sāli, enoksaparīna nātrija sāls lietošana jāpārtrauc un jāsāk lietot DOAC 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jālieto nākamā plānotā enoksaparīna nātrija sāls deva, vai saskaņā ar DOAC lietošanas norādījumiem.

Pacientiem, kuri lieto DOAC, pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jāievada laikā, kad būtu jālieto nākamā DOAC deva.

Lietošana spinālās/epidurālās anestēzijas vai lumbālās punkcijas apstākļos

Ja ārsts pieņem lēmumu veikt antikoagulāciju epidurālās vai spinālās anestēzijas vai analgēzijas vai lumbālās punkcijas kontekstā, neiraksiālu hematomu riska dēļ nepieciešama rūpīga neiroloģiskā novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- *Profilaktiskās devās*

Starp pēdējo profilaktiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 12 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara.

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida vismaz 12 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 24 stundām.

Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) lietošanas sākšana 2 stundu laikā pirms operācijas nav savietojama ar neiraksiālu anestēziju.

- *Terapeitiskās devās*

Starp pēdējo terapeitiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 24 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida 24 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 48 stundām.

Pacienti, kuriem šīs zāles lieto divreiz dienā (t.i., 75 SV/kg (0,75 mg/kg) divreiz dienā vai 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā), jāizlaiž enoksaparīna nātrija sāls otrā deva, lai tiktu nodrošināts pietiekams laiks pirms katetra ievietošanas vai izņemšanas.

Šajos laika punktos joprojām ir nosakāma anti-Xa koncentrācija, un šāda nogaidīšana negarantē izvairīšanos no neiraksiālās hematomas.

Līdzīgi jāapsver iespēja nelietot enoksaparīna nātrija sāli vismaz 4 stundas pēc spinālās vai epidurālās punkcijas vai pēc katetra izņemšanas. Nogaidīšanai jābūt balstītai uz ieguvuma un riska novērtējumu, ņemot vērā gan trombozes risku, gan asiņošanas risku procedūras un pacienta riska faktoru kontekstā.

4.3. Kontrindikācijas

Enoksaparīna nātrija sāls ir kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret enoksaparīna nātrija sāli, heparīnu vai tā atvasinājumiem, tai skaitā citiem mazmolekulārajiem heparīniem (*low molecular weight heparins*, LMWH), vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- ar anamnēzē esošu imūnsistēmas mediētu heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT) pēdējo 100 dienu laikā vai cirkulējošu antivielu klātbūtni (skatīt arī 4.4. apakšpunktu);
- ar aktīvu klīniski nozīmīgu asiņošanu un stāvokļiem ar augstu asiņošanas risku, tai skaitā nesen pārciestu hemorāģisku insultu, gastrointestinālu čūlu, ļaundabīgu audzēju ar augstu asiņošanas risku, nesen pārciestu galvas smadzeņu, spinālu vai oftalmoloģisku operāciju, apstiprinātu barības vada vēnu varikozu vai aizdomām par to, arteriovenozām patoloģijām, asinsvadu aneirismām vai būtiskiem intraspināliem vai intracerebrāliem asinsvadu bojājumiem;
- kuriem veic spinālu vai epidurālu anestēziju, vai lokāli-reģionālu anestēziju, kad iepriekšējo 24 stundu laikā terapijā izmantots enoksaparīna nātrija sāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

LMWH ir bioloģiskas izcelsmes zāles. Lai uzlabotu bioloģisko zāles izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārēja informācija

Enoksaparīna nātrija sāli nedrīkst aizstāt (vienību pret vienību) ar citiem LMWH un otrādi. Šīm zālēm ir atšķirīgs ražošanas process, molmasa, specifiskā anti-Xa un anti-IIa aktivitāte, vienības, devas un

klīniskā efektivitāte un drošums. Tas izraisa farmakokinētikas un ar to saistītās bioloģiskās aktivitātes (piemēram, antitrombīna aktivitātes un mijiedarbības ar trombocītiem) atšķirības. Tādēļ nepieciešama īpaša vērība un norādījumu ievērošana par katru konkrēto zāļu lietošanu.

HIT anamnēzē (>100 dienu)

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem, kuriem anamnēzē pēdējo 100 dienu laikā ir imūnsistēmas mediēta HIT, vai cirkulējošu antivielu klātbūtnē, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Cirkulējošas antivielas var saglabāties vairākus gadus.

Enoksaparīna nātrija sāls īpaši piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē (>100 dienu) ir heparīna inducēta trombocitopēnija bez cirkulējošām antivielām. Lēmums lietot enoksaparīna nātrija sāli tādā gadījumā pieņemams tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas un pēc tam, kad izvērtētas iespējas izmantot alternatīvu terapiju bez heparīna (piemēram, danaparoīda nātrija sāli vai lepirudīnu).

Trombocītu skaita uzraudzība

Pacientiem, kuriem trombocītu skaits ir mazāks par 80 G/l, ārstēšanu ar antikoagulantiem var apsvērt tikai individuāli, un ir ieteicama rūpīga uzraudzība.

Antivielu mediētas HIT risks pastāv, arī lietojot LMWH. Ja rodas trombocitopēnija, tas parasti notiek laikā starp 5. un 21. dienu pēc enoksaparīna nātrija sāls terapijas uzsākšanas.

Lielāks HIT risks ir pacientiem pēc ķirurģiskām operācijām, galvenokārt pēc kardioķirurģiskām operācijām, un pacientiem, kuriem ir vēzis.

Tādēļ pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas sākšanas un pēc tam regulāri ārstēšanas laikā ieteicams noteikt trombocītu skaitu.

Ja ir klīniski simptomi, kas liecina par HIT (jebkāda jauna arteriālas un/vai venozas trombembolijas epizode, jebkāds sāpīgs ādas bojājums injekcijas vietā, jebkādas alerģiskas vai anafilaktoīdas reakcijas uz ārstēšanu), jānosaka trombocītu skaits. Pacientiem jābūt informētiem, ka var rasties šādi simptomi un ka tādā gadījumā viņiem jāinformē primārās aprūpes ārsts.

Praksē, ja novēro un apstiprina nozīmīgu trombocītu skaita samazināšanos (par 30 līdz 50% no sākotnējās vērtības), enoksaparīna nātrija sāls lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jāsāk lietot cita antikoagulanta terapija, kas nav heparīns.

Asiņošana

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, iespējama asiņošana jebkurā vietā. Ja rodas asiņošana, jānosaka asiņošanas vieta un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Enoksaparīna nātrija sāls, tāpat kā jebkura cita antikoagulanta terapija, piesardzīgi jālieto, ja ir palielināta asiņošanas iespējamība, piemēram, šādos gadījumos:

- hemostāzes traucējumi;
- peptiska čūla anamnēzē;
- nesen pārciests išēmisks insults;
- smaga arteriālā hipertensija;
- nesen pārciesta diabētiskā retinopātija;
- neiroloģiska vai oftalmoloģiska operācija;
- lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laboratoriskās analīzes

Lietojot devas, kas paredzētas venozas trombembolijas profilaksei, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē asiņošanas laiku un vispārējos asinsreces testus, kā arī trombocītu agregāciju vai fibrinogēna saistīšanos pie trombocītiem.

Lietojot lielākas devas, var palielināties aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTL) un aktivētais recēšanas laiks (ARL). aPTL un ARL palielināšanās lineāri nekorelē ar pieaugošo enoksaparīna nātrija sāls antitrombotisko aktivitāti, tāpēc tie nav piemēroti un droši raksturlielumi enoksaparīna nātrija sāls aktivitātes kontrolei.

Spinālā/epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija

24 stundu laikā pēc terapeitisku enoksaparīna nātrija sāls devu lietošanas nedrīkst veikt spinālo/epidurālo anestēziju vai lumbālo punkciju (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Ziņots par neiraksiālas hematomas gadījumiem, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar spinālo/epidurālo anestēziju vai spinālas punkcijas procedūrām, kā rezultātā tiek panākta ilgstoša vai paliekoša paralīze. Lietojot enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā vai mazākā devā, šie notikumi ir reti. Lielāks šādu notikumu risks ir tad, ja pēcoperācijas periodā izmanto epidurālus ilgkatetrus, vienlaicīgi lieto vēl citas zāles, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), ja veic traumatisku vai atkārtotu epidurālu vai spinālu punkciju vai pacientiem, kuriem anamnēzē ir mugurkaula ķirurģiskā operācija vai mugurkaula deformācija.

Lai mazinātu iespējamo asiņošanas risku, kas rodas, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar epidurālo vai spinālo anestēziju/analģēziju, jāņem vērā enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskās īpašības (skatīt 5.2. apakšpunktu). Epidurālā katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālo punkciju vislabāk veikt tad, kad enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta efekts ir zems, tomēr precīzs laiks, kādā katram pacientam tiek sasniegts pietiekams zems antikoagulanta efekts, nav zināms. Uz pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir no 15 līdz 30 ml minūtē, attiecināmi papildu apsvērumi, jo viņiem enoksaparīna nātrija sāls no organisma izvadās lēnāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja ārsts izlemj lietot antikoagulantu epidurālās vai spinālās anestēzijas/analģēzijas vai lumbālās punkcijas laikā, nepieciešama bieža uzraudzība, lai konstatētu jebkādas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomus, piemēram, sāpes muguras viduslīnijā, jušanas un kustību traucējumus (apakšējo ekstremitāšu nejutīgums vai vājums), zarnu un/vai urīnpūšļa disfunkcija. Pacienti jābrīdina, ka nekavējoties jāziņo par jebkuru no iepriekš minētajām pazīmēm vai simptomiem. Ja ir aizdomas par spinālas hematomas pazīmēm vai simptomiem, jāskatīta neatliekama diagnostika un ārstēšana, tai skaitā jāapsver muguras smadzeņu dekompresija, lai gan šāda ārstēšana var nenovērst vai nekoriģēt neiroloģiskas sekas.

Ādas nekroze/ādas asinsvadu iekaisums

Saistībā ar LMWH lietošanu ir ziņots par ādas nekrozi un ādas asinsvadu iekaisumu, un tādā gadījumā šo zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Perkutānas koronārās revaskularizācijas procedūras

Lai mazinātu asiņošanas risku pēc manipulācijām ar asinsvadiem nestabilas stenokardijas, NSTEMI un akūta STEMI ārstēšanas laikā, precīzi jāievēro ieteiktie intervāli starp enoksaparīna nātrija sāls injicētajām devām. Pēc PCI ir svarīgi panākt hemostāzi punkcijas vietā. Ja izmanto noslēgšanas ierīci, slūžu var izņemt nekavējoties. Ja izmanto manuālu kompresijas metodi, slūžu var izņemt 6 stundas pēc pēdējās intravenozas vai subkutānas enoksaparīna nātrija sāls injekcijas. Ja ārstēšana ar enoksaparīna nātrija sāli jāturpina, nākamā plānotā deva jāievada ne agrāk kā 6 līdz 8 stundas pēc slūžas izņemšanas. Jāvēro, vai procedūras vietā nav asiņošanas vai hematomas veidošanās pazīmju.

Akūts infekciозs endokardīts

Cerebrālas asiņošanas riska dēļ heparīnu parasti neiesaka lietot pacientiem ar akūtu infekciozu endokardītu. Ja tā lietošana uzskatāma par absolūti nepieciešamu, lēmums jāpieņem tikai pēc rūpīgas individuālas ieguvuma un riska izvērtēšanas.

Mehāniskas sirds vārstuļu protēzes

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Ziņots par atsevišķiem sirds vārstuļu protēžu trombozes gadījumiem pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Šo gadījumu izvērtēšanu ierobežo jaucējfaktori, tai skaitā blakusslimības, un nepietiekami klīniskie dati. Dažos no šiem gadījumiem tromboze radās grūtniecēm, un tā bija par iemeslu mātes un augļa nāvei.

Grūtnieces ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana trombu veidošanās profilaksei grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Klīniskajā pētījumā grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā) trombembolijas riska mazināšanai, 2 no 8 sievietēm izveidojās trombi, kas izraisīja vārstuļa blokādi un mātes un augļa nāvi.

Ir saņemti atsevišķi pēcreģistrācijas ziņojumi par vārstuļu trombozi grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuras lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm var būt lielāks trombembolijas risks.

Gados vecāki cilvēki

Lietojot profilaktisku devu, gados vecākiem cilvēkiem nav novērota palielināta nosliece uz asiņošanu. Lietojot terapeitisku devu, gados vecākiem pacientiem (īpaši pacientiem no astoņdesmit gadu vecuma) var būt palielināts asiņošanas komplikāciju risks. Pacientiem pēc 75 gadu vecuma, kuriem ārstē STEMI, ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība, un var apsvērt devas samazināšanu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem palielinās enoksaparīna nātrija sāls ietekme, kas palielina asiņošanas risku. Šiem pacientiem ieteicams veikt rūpīgu klīnisku uzraudzību, un var apsvērt bioloģisku uzraudzību, veicot anti-Xa aktivitātes mērījumu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15-30 ml/min) ieteicama terapeitiskās un profilaktiskās devas pielāgošana, jo ir būtiski palielināta enoksaparīna nātrija sāls ietekme (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ieteikumu par devas pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min) nav.

Aknu darbības traucējumi

Palielinātas asiņošanas iespējamības dēļ enoksaparīna nātrija sāls piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi. Devas pielāgošana, pamatojoties uz anti-Xa līmeņa uzraudzību, pacientiem ar aknu cirozi nav uzticama un netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Neliela ķermeņa masa

Sievietēm ar nelielu ķermeņa masu (<45 kg) un vīriešiem ar nelielu ķermeņa masu (<57 kg), lietojot profilaktisku devu (nekoriģējot atbilstoši ķermeņa masai), novērota enoksaparīna nātrija sāls ietekmes pastiprināšanās, kas var radīt palielinātu asiņošanas risku. Tāpēc šādiem pacientiem ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aptaukošanos

Pacientiem ar aptaukošanos ir lielāks trombembolijas risks. Profilaktisku devu drošums un efektivitāte pacientiem ar aptaukošanos ($\text{KMI} >30$ kg/m²) nav pilnībā noteikta, un nav vienprātības par devu pielāgošanu. Rūpīgi jāvēro, vai šādiem pacientiem nerodas trombembolijas pazīmes un simptomi.

Hiperkaliēmija

Heparīni var nomākt aldosterona sekrēciju virsnierēs, izraisot hiperkaliēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem ar cukura diabētu, hronisku nieru mazspēju vai esošu metabolisku acidozi, kā arī pacientiem, kuri lieto zāles, par kurām zināms, ka tās palielina kālija daudzumu organismā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Regulāri jānosaka kālija koncentrācija plazmā, it īpaši riska grupas pacientiem.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze

Par akūtu ģeneralizētu ekzantematozu pustulozi (AGEP) saistībā ar enoksaparīna lietošanu ir ziņots biežumā “nav zināmi”. Zāļu parakstīšanas brīdī pacientiem jāizstāsta par tās pazīmēm un simptomiem un jālūdz rūpīgi novērot ādas reakcijas. Ja parādās pazīmes un simptomi, kuri

liecina par šādu reakciju, nekavējoties jāpārtrauc enoksaparīna lietošana un jāapsver alternatīva ārstēšanas metode (pēc vajadzības).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama:

Zāles, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas ir ieteicams pārtraukt lietot dažus līdzekļus, kas ietekmē hemostāzi, ja vien tie nav absolūti indicēti. Ja kombinācija ir indicēta, enoksaparīna nātrija sāls jālieto, nepieciešamības gadījumā nodrošinot rūpīgu klīnisko un laboratorisko uzraudzību. Tādas zāles ir, piemēram:

- sistēmiski salicilāti, acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās un NPL, tai skaitā ketorolaks;
- citi trombolītiskie līdzekļi (piemēram, alteplāze, reteplāze, streptokināze, tenekteplāze, urokināze) un antikoagulanti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

Šādas zāles vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli var lietot, ievērojot piesardzību:

Citas hemostāzi ietekmējošas zāles, piemēram:

- trombocītu agregācijas inhibitori, arī acetilsalicilskābe antiagreganta devā (kardioprotekcijai), klopidoģrels, tiklopidīns un glikoproteīna IIb/IIIa antagonisti, kas indicēti akūta koronārā sindroma ārstēšanai, – asiņošanas riska dēļ;
- dekstrāns 40;
- sistēmiskie glikokortikosteroīdi.

Zāles, kuras paaugstina kālija līmeni

Zāles, kas paaugstina kālija līmeni serumā, drīkst lietot vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli, ja vien tiek nodrošināta rūpīga klīniskā un laboratoriskā uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Cilvēkiem nav pierādīts, ka enoksaparīns šķērsotu placentāro barjeru otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā. Informācija par pirmo trimestri nav pieejama. Pētījumos ar dzīvniekiem fetotoksicitātes vai teratogenitātes pazīmes nav konstatētas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka placentu enoksaparīns šķērso minimāli.

Enoksaparīna nātrija sāli grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja ārsts to uzskata par viennozīmīgi nepieciešamu.

Rūpīgi jāvēro, vai grūtniecēm, kuras lieto enoksaparīna nātrija sāli, nerodas asiņošana vai pārmērīga antikoagulācija, un viņas jābrīdina par asiņošanas risku. Kopumā dati liecina, ka nav pierādīts palielināts asiņošanas, trombocitopēnijas vai osteoporozes risks, salīdzinot ar sievietēm, kuras nav grūtnieces, izņemot risku grūtniecēm ar sirds vārstuļu protēzēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja ir plānota epidurālā anestēzija, pirms tās ieteicams atteikties no ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nemainīts enoksaparīns cilvēkam izdalās krūts pienā. Žurkām laktācijas periodā enoksaparīns vai tā metabolīti pienā nonāk ļoti nelielā daudzumā.

Enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās pēc perorālas lietošanas ir maz ticama. Inhixa var lietot laktācijas periodā.

Fertilitāte

Klīnisku datu par enoksaparīna nātrija sāls ietekmi uz fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta nekāda ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enoksaparīna nātrija sāls neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Enoksaparīna nātrija sāls vērtēts vairāk kā 15 000 pacientu, kuri lietojuši enoksaparīna nātrija sāli klīniskajos pētījumos. Tie ietvēra 1776 DzVT profilakses gadījumus pēc oetopēdiskas vai vēdera dobuma operācijas pacientiem ar trombembolisku komplikāciju risku, 1169 DzVT profilakses gadījumus pacientiem ar akūtu slimību un smagiem kustību ierobežojumiem, 559 DzVT ārstēšanas gadījumus ar PE vai bez tās, 1578 nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanas gadījumus un 10 176 akūta STEMI ārstēšanas gadījumus.

Enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma šajos klīniskajos pētījumos bija atkarīga no indikācijām. Enoksaparīna nātrija sāls deva dziļo vēnu trombozes profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas vai akūti slimiem pacientiem ar ierobežotu kustību spēju bija 4000 SV (40 mg) subkutāni vienreiz dienā. Ārstējot DzVT ar PE vai bez tās, enoksaparīna nātrija sāls deva pacientiem, kuriem to lietoja, bija vai nu 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām vai 150 SV/kg (1,5 mg/kg) subkutāna deva vienreiz dienā. Klīniskajos pētījumos par nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanu deva bija 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām, bet klīniskajā pētījumā par akūta STEMI ārstēšanu enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma bija 3000 SV (30 mg) intravenoza *bolus* injekcija, pēc tam lietojot 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām.

Klīniskajos pētījumos biežākās ziņotās blakusparādības bija asiņošana, trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4. apakšpunktu un sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts").

Enoksaparīna drošuma profils ilgstošai DzVT un PE ārstēšanai pacientiem ar aktīvu vēzi ir līdzīgs enoksaparīna drošuma profilam DzVT un PE ārstēšanai.

Ārstējot ar enoksaparīnu, ir saņemti ziņojumi par akūtu ģeneralizētu ekzantematozu pustulozi (AGEP) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Citas klīniskajos pētījumos novērotās un pēcreģistrācijas periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības (ar * apzīmētas pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības).

Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\leq 1/10$), bieži ($\leq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\leq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\leq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži: asiņošana, hemorāģiska anēmija*, trombocitopēnija, trombocitoze

Reti: eozinofīlija*

Reti: imūnalerģiskas trombocitopēnijas ar trombozi gadījumi; dažos no tiem kā trombozes komplikācija bija orgānu infarkts vai locekļu išēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: alerģiska reakcija

Reti: anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, tai skaitā šoks*

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes*

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Reti: spināla hematoma* (vai neiraksiāla hematoma). Šo reakciju rezultātā radušies dažādas pakāpes neiroloģiski bojājumi, tai skaitā ilgstoša vai paliekoša paralīze (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: paaugstināts aknu enzīmu līmenis (galvenokārt transamināzes, kuru koncentrācija > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu)

Retāk: hepatocelulārs aknu bojājums*

Reti: holestātisks aknu bojājums*

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: nātrene, nieze, eritēma

Retāk: bullozs dermatīts

Reti: alopecija*

Reti: ādas vaskulīts*, ādas nekroze*, kas parasti rodas injekcijas vietā (pirms šiem notikumiem parasti bijusi purpura vai eritematozi, sāpīgi ādas bojājumi ar infiltrāciju).

Mezglīņi injekcijas vietā* (iekaisuma mezgliņi, kas nebija cistiski enoksaparīna ieslēgumi). Tie izzūd pēc dažām dienām, un tiem nevajadzētu būt par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai.

Nav zināmi: akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze (AÇEP).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Reti: osteoporoze* pēc ilgstošas terapijas (kuras ilgums pārsniedz 3 mēnešus)

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: hematoma injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, cita reakcija injekcijas vietā (piemēram, tūska, asiņošana, paaugstināta jutība, iekaisums, sacietējums, sāpes vai reakcija)

Retāk: lokāls kairinājums; ādas nekroze injekcijas vietā

Izmeklējumi

Reti: hiperkaliēmija (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošana

Tā ietvēra apjomīgu asiņošanu, kas kopumā novērota 4,2% pacientu (ķirurģiskie pacienti). Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls iznākums. Ķirurģiskajiem pacientiem asiņošanas komplikācijas uzskatīja par būtiskām: (1) ja asiņošana izraisījusi būtisku klīnisku notikumu; (2) ja tā saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos par ≤ 2 g/dl vai 2 vai vairāk asins preparātu vienību pārlišanu. Retroperitoneāla un intrakraniāla asiņošana vienmēr tika uzskatīta par būtisku.

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, asiņošana var rasties šādu saistīto riska faktoru klātbūtnē: organiski bojājumi, kas var asiņot, invazīvas procedūras vai vienlaicīga hemostāzi ietekmējošu zāļu lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	<i>Ļoti bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Reti:</i> Retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a	<i>Ļoti bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Retāk:</i> Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži^b:</i> Asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Reti:</i> Retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Retāk:</i> Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana

^a: piemēram, hematoma, ekhimoze, izņemot ekhimozi injekcijas vietā, brūces hematoma, hematūrija, asiņošana no deguna un gastrointestināla asiņošana.

^b: biežums, pamatojoties uz retrospektīvu reģistra pētījumu, kurā piedalījās 3526 pacientus (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4 apakšpunktu – trombocītu skaita kontrole)

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	<i>Ļoti bieži:</i> Trombocitozē ^β <i>Bieži:</i> Trombocitopēnija	<i>Retāk:</i> Trombocitopēnija	<i>Ļoti bieži:</i> Trombocitozē ^β <i>Bieži:</i> Trombocitopēnija	<i>Bieži^b:</i> Asiņošana	<i>Retāk:</i> Trombocitopēnija	<i>Bieži:</i> Trombocitozē ^β Trombocitopēnija <i>Ļoti reti:</i> Imūnalerģiska trombocitopēnija

^β: Trombocītu koncentrācijas palielināšanās >400 g/l.

Pediatriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte bērniem nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamajām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Enoksaparīna nātrija sāls nejauša pārdozēšana pēc intravenozas, ekstrakorporālas vai subkutānas ievadīšanas var izraisīt hemorāģiskas komplikācijas. Pēc perorālu, pat lielu, devu lietošanas enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās ir maz iespējama.

Ārstēšana

Antikoagulanta ietekmi lielā mērā var neitralizēt, lēni intravenozi injicējot protamīnu. Protamīna deva ir atkarīga no injicētās enoksaparīna nātrija sāls devas; 1 mg protamīna neitralizē 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta ietekmi, ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts iepriekšējo 8 stundu laikā. Ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts vairāk nekā 8 stundas pirms protamīna lietošanas vai ja noteikts, ka nepieciešama otra protamīna deva, var ievadīt 0,5 mg protamīna infūziju uz 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls. Ja pēc enoksaparīna nātrija sāls injicēšanas pagājušas vairāk kā 12 stundas, protamīna ievadīšana var nebūt nepieciešama. Tomēr, pat lietojot lielas protamīna devas, enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitāte nekad netiek neitralizēta pilnībā (maksimāli aptuveni 60% apmērā) (skatīt protamīna sāļu parakstīšanas informāciju).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, heparīna grupa. ATĶ kods: B01A B05

Inhixa ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamiskā iedarbība

Enoksaparīns ir LMWH, kura vidējā molmasa ir aptuveni 4500 daltonu, pie kādas standarta heparīna antitrombotiskā un antikoagulanta aktivitāte ir disociējusi. Aktīvā viela ir nātrija sāls.

In vitro attīrītā sistēmā enoksaparīna nātrija sāļi ir augsta anti-Xa aktivitāte (aptuveni 100 SV/mg) un zema anti-IIa vai antitrombīna aktivitāte (aptuveni 28 SV/mg), ar attiecību 3.6. Cilvēka organismā šo antikoagulanta aktivitāti mediē anti-trombīns III (ATIII), rezultātā radot anti-trombotisku aktivitāti.

Bez enoksaparīna anti-Xa/IIa aktivitātes tā papildu antitrombotiskās un pretiekaisuma īpašības ir konstatētas veseliem cilvēkiem un pacientiem, kā arī preklīniskajos modeļos.

Tās ietver no ATIII atkarīgu citu asinsreces faktoru, piemēram, VIIa faktora, inhibīciju, endogēnā audu faktora ceļa inhibitora (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI) atbrīvošanās indukciju, kā arī samazinātu fon Villebranda faktora (*von Willebrand factor*, vWF) atbrīvošanos no asinsvadu endotēlija asinsritē. Zināms, ka šie faktori veicina enoksaparīna nātrija sāls vispārējo antitrombotisko darbību.

Lietojot profilaktiski, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē aPTL. Lietojot terapeitiski, aPTL maksimālās aktivitātes laikā var būt 1,5-2,2 reizes ilgāks salīdzinājumā ar kontroles laiku.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ar ķirurģisku operāciju saistītas venozas trombembolijas profilakse

Paidzināta VTE profilakse pēc ortopēdiskas operācijas

Dubultmaskētā pētījumā par paidzinātu profilaksi pacientiem, kuriem veic gūžas protezēšanas operāciju, 179 pacienti saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) subkutāni, tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=90) vienreiz

dienā subkutāni, vai placebo (n=89). DzVT sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā; netika saņemti ziņojumi par PE. Būtiska asiņošana neradās.

Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā subkutāni n (%)	Placebo vienreiz dienā subkutāni n (%)
Visi paildzinātajā profilaksē ārstētie pacienti	90 (100)	89 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits	6 (6,6)	18 (20,2)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimāla DzVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,008

[#]p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,537

Otrajā dubultmaskētajā pētījumā 262 pacienti bez venozas trombembolijas, kuriem veica gūžas protezēšanas operāciju un kuri hospitalizācijas laikā sākotnēji saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) subkutāni, tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=131) vienreiz dienā subkutāni, vai placebo (n=131). Līdzīgi kā pirmajā pētījumā, VTE sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā, vērtējot gan kopējo VTE gadījumu skaitu (21 enoksaparīna nātrija sāls grupā [16%] un 45 placebo grupā [34,4%]; p=0,001), gan proksimālas DzVT gadījumu skaitu (8 enoksaparīna nātrija sāls grupā [6,1%] un 28 placebo grupā [21,4%]; p=<0,001). Starp enoksaparīna nātrija sāls un placebo grupu nekonstatēja būtiskas asiņošanas biežuma atšķirības.

Paildzināta VTE profilakse pēc onkoloģiskas ķirurģiskas operācijas

Dubultmaskētā daudzcentru pētījumā salīdzināja profilakses ar enoksaparīna nātrija sāli četrus nedēļus un vienas nedēļas shēmu, vērtējot drošumu un efektivitāti 332 pacientiem, kam veica plānveida operāciju saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī. Pacienti 6 līdz 10 dienu garumā katru dienu saņēma enoksaparīna nātrija sāli (4000 SV (40 mg) subkutāni), un pēc tam pēc nejaušības principa tika sadalīti grupās, lai vēl 21 dienas garumā saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli, vai placebo. 25. un 31. dienā vai agrāk, ja radās venozas trombembolijas simptomi, veica abpusēju venogrāfiju. Pacientus novēroja trīs mēnešus. Profilakse ar enoksaparīna nātrija sāli četrus nedēļus garumā pēc ķirurģiskas operācijas saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī būtiski samazināja venogrāfiski pierādītas trombozes sastopamību salīdzinājumā ar profilaksi, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienas nedēļas garumā. Venozas trombembolijas biežums dubultmaskētā perioda beigās bija 12,0 % (n=20) placebo grupā un 4,8% (n=8) enoksaparīna nātrija sāls grupā; p=0,02. Tāda atšķirība bija saglabājusies arī pēc trim mēnešiem [13,8% salīdzinājumā ar 5,5% (n=23 salīdzinājumā ar 9), p=0,01]. Dubultmaskētajā vai novērošanas posmā nebija atšķirību asiņošanas vai citu komplikāciju biežuma ziņā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību, kas varētu ierobežot kustību spēju

Dubultmaskētā, daudzcentru, paralēlu grupu pētījumā enoksaparīna nātrija sāli 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā subkutāni salīdzināja ar placebo DzVT profilaksē terapeitiskiem pacientiem ar būtiski ierobežotu kustību spēju akūtas slimības laikā (ko definēja kā <10 metrus lielu nostaigāto attālumu ≥3 dienu laikā). Šajā pētījumā piedalījās pacienti ar sirds mazspēju (III vai IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas); akūtu respiratoru mazspēju vai komplikētu hronisku respiratoru nepietiekamību, un akūtu infekciju vai akūtu reimatismu; ja šie traucējumi bija saistīti ar vismaz vienu VTE riska faktoru (vecums ≤75 gadi, vēzis, iepriekš bijusi VTE, aptaukošanās, varikozas vēnas, hormonālā terapija vai hroniska sirds vai respiratora mazspēja).

Pavisam pētījumā tika iesaistīti 1102 pacienti, un 1073 pacienti saņēma šīs zāles. Ārstēšana turpinājās 6 līdz 14 dienas (ilguma mediāna 7 dienas). Lietots devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā subkutāni, enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja VTE sastopamību salīdzinājumā ar placebo. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) vienreiz dienā subkutāni n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā subkutāni n (%)	Placebo n (%)
Visi akūtas slimības laikā zāles saņēmušie terapeitiskie pacienti	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimāla DzVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venoza trombembolija, kas ietvēra DzVT, PE un nāvi, par kuras cēloni uzskatīja trombemboliju

* p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,0002

Aptuveni 3 mēnešus pēc iesaistīšanas pētījumā VTE sastopamība enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) terapijas grupā bija saglabājusies būtiski mazāka nekā placebo grupā. Kopējais un būtiskas asiņošanas biežums placebo grupā bija attiecīgi 8,6% un 1,1%, enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) grupā — 11,7% un 0,3%, bet enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) grupā — 12,6% un 1,7%.

DzVT ar vai bez PE ārstēšana

Daudzcentru, paralēlo grupu pētījumā 900 pacienti ar akūtu DzVT apakšējās ekstremitātēs un ar PE vai bez tās tika randomizēti, lai stacionārā apstākļos saņemtu vai nu (i) enoksaparīna nātrija sāli 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā subkutāni, vai (ii) enoksaparīna nātrija sāli 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām subkutāni, vai (iii) heparīna intravenozu *bolus* injekciju (5000 SV), pēc tam lietojot nepārtrauktu infūziju (ko ievadīja, lai panāktu aPTL no 55 līdz 85 sekundēm). Pavisam pētījumā tika randomizēti 900 pacienti, un visi pacienti saņēma šīs zāles. Visi pacienti saņēma arī varfarīna nātrija sāli (deva koriģēta atbilstoši protrombīna laikam, lai panāktu INR vērtību no 2,0 līdz 3,0); to sāka lietot 72 stundu laikā pēc tam, kad tika sāktas enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapija, un to turpināja lietot 90 dienu garumā. Enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapiju lietoja vismaz 5 dienas vai līdz brīdim, kad tika sasniegta varfarīna nātrija sāls INR mērķa vērtība. Abas enoksaparīna nātrija sāls shēmas bija ekvivalentas standarta heparīna terapijai, mazinot venozas trombembolijas (DzVT un/vai PE) recidīva risku. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā subkutāni n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā subkutāni n (%)	Heparīna intravenozi terapija, kas bija koriģēta atbilstoši aPTL n (%)
Visi zāles saņēmušie pacienti ar DzVT un PE vai bez tās	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Tikai DzVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimāla DzVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venoza trombembolija (DzVT un/vai PE)

*95% ticamības intervāls, vērtējot kopējā VTE gadījumu skaita atšķirības starp ārstēšanas grupām, bija šāds:

- enoksaparīna nātrija sāls vienreiz dienā salīdzinājumā ar heparīnu (no -3,0 līdz 3,5);
- enoksaparīna nātrija sāls ik pēc 12 stundām salīdzinājumā ar heparīnu (no -4,2 līdz 1,7).

Būtiskas asiņošanas biežums enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā grupā bija 1,7%, enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1,0 mg/kg) divreiz dienā grupā — 1,3%, bet heparīna grupā — 2,1%.

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstoša ārstēšana un recidīvu profilakse pacientiem ar aktīvu vēzi

Klīniskajos pētījumos ar ierobežotu pacientu skaitu recidivējošas venozās trombembolijas (VTE) biežuma rādītāji pacientiem, kuri tika ārstēti ar enoksaparīnu vienu vai divas reizes dienā 3 līdz 6 mēnešus, un pacientiem, kuri saņēma varfarīnu, ir salīdzināmi.

Efektivitāte reālās dzīves apstākļos tika novērtēta 4451 pacienta grupā ar simptomātisku VTE un aktīvu vēzi no daudznacionālā VTE un citu trombotisku stāvokļu pacientu reģistra RIETE. 3526 pacienti saņēma subkutāni enoksaparīnu līdz 6 mēnešiem, bet 925 pacienti saņēma subkutāni tinzaparīnu vai dalteparīnu. No 3526 pacientiem, kuri tika ārstēti ar enoksaparīnu, 891 pacients saņēma 1,5 mg/kg vienu reizi dienā kā sākotnējo terapiju, ārstēšanu turpinot 6 mēnešus (tikai vienu reizi dienā), 1854 pacienti saņēma sākotnēji 1,0 mg/kg divas reizes dienā, ārstēšanu turpinot 6 mēnešus, (tikai divas reizes dienā), un 687 pacienti kā sākotnējo terapiju saņēma 1,0 mg/kg divas reizes dienā, kam sekoja turpmāka ārstēšana 6 mēnešus ar 1,5 mg/kg vienu reizi dienā (divas reizes dienā - vienu reizi dienā). Vidējais ārstēšanas ilgums un mediāna līdz ārstēšanās shēmas maiņai bija attiecīgi 17 dienas un 8 dienas. Starp abām grupām nebija būtisku atšķirību attiecībā uz VTE recidīvu biežumu (skatīt tabulu), pie kam enoksaparīns atbilst iepriekš noteiktajam efektivitātes kritērijam 1,5 (HR koriģēts ar attiecīgiem kovariātiem 0,817, 95% TI: 0,499-1,336). Starp abām grupām nebija statistiski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz lielas asiņošanas (letālas vai bez letāla iznākuma) un nāves (jebkādu iemeslu dēļ) relatīvo risku (skatīt tabulu).

Tabula. Efektivitātes un drošuma rezultāti RIETECAT pētījumā

Rezultāts	Enoksaparīns n=3526	Cits LMWH n=925	Pielāgotas bīstamības koeficienti – enoksaparīns/cits LMWH [95% ticamības intervāls]
-----------	------------------------	--------------------	---

VTE recidīvs	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Liela asiņošana	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Neliela asiņošana	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Letālie gadījumi	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Tālāk ir sniegts pārskats par pacientu, kuri ir pabeiguši 6 mēnešu ārstēšanās kursu, rezultātiem katrā ārstēšanas shēmā, kas izmantota RIETECAT pētījumā:

Tabula. 6 mēnešu rezultāti pacientiem, kuri pabeidza 6 mēnešu ārstēšanās kursu dažādās shēmās

Rezultāts N (%) (95% TI)	Enoksap arīns visās shēmās	Enoksap arīns visās shēmās					ES atļauti LMWH
		Enoksap arīns 1x dienā	Enoksap arīns 2x dienā	Enoksap arīns 2x-1x dienā	Enoksap arīns 1x-2x dienā	Enoksap arīns Vairāk nekā viena maiņa	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE recidīvs	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%)
Liela asiņošana (letāla un bez letāla iznākuma)	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%)
Neliela asiņošana ar klīnisku nozīmi	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%)
Nāve jebkādu iemeslu dēļ	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%)
Letāla PE vai ar asiņošanu saistīta nāve	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 dati ar 95% TI							

Nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 3171 pacients, kas bija iesaistīts pētījumā nestabilas stenokardijas vai miokarda infarkta bez Q zoba akūtajā fāzē, tika randomizēts, lai kopā ar acetilsalicilskābi (no 100 līdz 325 mg dienā) saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli devā 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām, vai nefrakcionētu heparīnu intravenozi ik pēc 12 stundām, pielāgojot terapiju atkarībā no aPTL. Pacienti vajadzēja būt ārstētiem slimnīcā vismaz 2 un ne vairāk kā 8 dienas līdz klīniskā stāvokļa stabilizēšanai, revaskularizācijas procedūrām vai izrakstīšanai no slimnīcas. Pacienti bija jānovēro līdz 30 dienu garumā. Salīdzinot ar heparīnu, enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja kombinēto stenokardijas, miokarda infarkta un nāves sastopamību: 14. dienā tas bija samazinājies no 19,8 līdz 16,6% (relatīvā riska samazinājums par 16,2%). Šāds kombinētās sastopamības samazinājums bija saglabājies arī pēc 30 dienām (no 23,3 līdz 19,8%; relatīvā riska samazinājums par 15%).

Nebija būtisku atšķirību, vērtējot būtisku asiņošanu, lai gan asiņošana subkutānas injekcijas vietā bija biežāka.

Akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 20 479 pacienti ar STEMI, kas bija piemēroti fibrinolītiskās terapijas saņemšanai, tika randomizēti, lai saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli vienā 3000 SV (30 mg) intravenozā *bolus* injekcijā apvienojumā ar 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutānu devu, pēc tam ik pēc 12 stundām ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutānas injekcijas veidā, vai intravenozi nefrakcionētu heparīnu, kas pielāgots aPTL, 48 stundu garumā. Visi pacienti vismaz 30 dienu garumā tika ārstēti arī ar acetilsalicilskābi. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem no 75 gadu vecuma enoksaparīna nātrija sāls dozēšanas stratēģija tika pielāgota. Enoksaparīna nātrija sāls subkutānas injekcijas veica līdz pacienta izrakstīšanai no slimnīcas vai maksimāli astoņu dienu garumā (kas ir agrāk).

4716 pacientiem veica perkutānu koronāro intervenci ar antitrombotisku terapiju, lietojot maskētas pētāmās zāles. Tāpēc enoksaparīna nātrija sāls grupas pacientiem PCI veica, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (nemainot zāles) un izmantojot iepriekšējos pētījumos aprobēto shēmu, tas ir, nelietojojot papildu devas, ja pēdējā subkutāna ievadīšanas reize bijusi mazāk nekā 8 stundas pirms balona piepūšanas, vai intravenozas *bolus* injekcijas veidā ievadot 30 SV/kg (0,3 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls, ja pēdējā subkutāna ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas. Enoksaparīna nātrija sāls, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, būtiski samazināja primārā mērķa kritēriju, kas bija kombinēts un ietvēra nāvi jebkāda cēloņa dēļ vai atkārtotu miokarda infarktu pirmo 30 dienu laikā pēc randomizācijas, sastopamību [9,9 procenti enoksaparīna nātrija sāls grupā un 12,0 procenti nefrakcionētā heparīna grupā]; relatīvā riska samazinājums bija 17 procenti ($p<0,001$). Ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli priekšrocības, par ko liecina vairāki efektivitātes raksturlielumi, parādījās pēc 48 stundām, kad bija vērojama atkārtota miokarda infarkta relatīvā riska samazināšanās par 35%, salīdzinot ar nefrakcionētā heparīna terapiju ($p<0,001$).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primāro mērķa kritēriju bija nemainīga visās nozīmīgākajās apakšgrupās, arī dalot pacientus pēc vecuma, dzimuma, infarkta lokalizācijas, diabēta anamnēzē, iepriekš bijuša miokarda infarkta, lietotā fibrinolītiskā līdzekļa veida un laika līdz ārstēšanai ar pētāmajām zālēm.

Ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, bija būtiska terapeitiska priekšrocība pacientiem, kuriem 30 dienu laikā pēc randomizācijas veica perkutānu koronāro intervenci (relatīvā riska samazinājums par 23 procentiem), vai pacientiem, kuri saņēma terapeitisku ārstēšanu (relatīvā riska samazinājums par 15 procentiem, attiecībā uz mijiedarbību $p=0,27$).

30 dienu saliktais mērķa kritērijs, kas ietvēra nāvi, atkārtotu miokarda infarktu vai intrakraniālu asiņošanu (tīrā klīniskā ieguvuma raksturlielums) enoksaparīna nātrija sāls grupā radās būtiski retāk (10,1%; $p<0,0001$) nekā heparīna grupā (12,2%), kas atbilst relatīvā riska samazinājumam par 17% par labu ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli.

Būtiskas asiņošanas sastopamība pēc 30 dienām enoksaparīna nātrija sāls grupā bija būtiski lielāka (2,1%; $p<0,0001$) nekā heparīna grupā (1,4%). Enoksaparīna nātrija sāls grupā bija lielāka gastrointestinālas asiņošanas sastopamība (0,5%) nekā heparīna grupā (0,1%), bet intrakraniālas asiņošanas sastopamība abās grupās bija līdzīga (0,8% enoksaparīna nātrija sāls grupā un 0,7% heparīna grupā).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primārajiem vērtētajiem raksturlielumiem, kas tika novērota pirmo 30 dienu laikā, saglabājās 12 mēnešus ilgā novērošanas periodā.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz literatūras datiem, enoksaparīna nātrija sāls lietošana 4000 SV (40 mg) devā pacientiem ar cirozi (B-C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir droša un efektīvi novērš portālo vēnu trombozi. Jāņem vērā, ka literatūras pētījumiem var būt ierobežojumi. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, jo šiem pacientiem ir palielināta asiņošanas iespējamība (skatīt 4.4. apakšpunktu), un oficiāli devas noteikšanas pētījumi pacientiem ar cirozi (A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav veikti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārējais raksturojums

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskie raksturlielumi pētīti galvenokārt attiecībā uz plazmas anti-Xa aktivitātes laiku un arī attiecībā uz anti-IIa aktivitāti, lietojot ieteikto devu, pēc vienreizējas un atkārtotas subkutānas ievadīšanas un pēc vienreizējas intravenozas ievadīšanas. Kvantitatīvi anti-Xa un anti-IIa farmakokinētisko aktivitāti noteica, izmantojot validētas amidolītiskās metodes.

Uzsūkšanās

Enoksaparīna nātrija sāls absolūtā biopieejamība pēc subkutānas injekcijas, ņemot vērā anti-Xa aktivitāti, ir tuvu 100%.

Var izmantot atšķirīgas devas un zāļu formas, kā arī dozēšanas shēmas.

Vidējā maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā vērojama 3 līdz 5 stundas pēc subkutānas injekcijas un atbilst aptuveni 0,2, 0,4, 1,0 un 1,3 anti-Xa SV/ml pēc tam, kad vienreizējas subkutānas injekcijas veidā ievadīta attiecīgi 2000 SV, 4000 SV, 100 SV/kg vai 150 SV/kg deva (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg vai 1,5 mg/kg).

3000 SV (30 mg) intravenoza *bolus* injekcija, pēc kuras tūlīt sāka lietot 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām, izraisīja sākotnējo maksimālo anti-Xa aktivitātes līmeni 1,16 SV/ml ($n=16$) un vidējo iedarbību, kas atbilst 88% no iedarbības līdzsvara koncentrācijā. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā ārstēšanas dienā.

Pēc 4000 SV (40 mg) atkārtotas subkutānas ievadīšanas vienreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem vienreiz dienā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā dienā, un vidējā iedarbība ir par aptuveni 15% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas. Pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas subkutānas ievadīšanas divreiz dienā līdzsvara fāze tiek sasniegta laikā no 3. līdz 4. dienai, un vidējā iedarbība ir aptuveni par 65% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas lietošanas, bet vidējā maksimālā un zemākā anti-Xa aktivitāte ir attiecīgi aptuveni 1,2 un 0,52 SV/ml.

Injekcijas tilpums un devas koncentrācija 100-200 mg/ml robežās neietekmē farmakokinētiskos raksturlielumus veseliem brīvprātīgajiem.

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika ieteicamo devu diapazonā šķiet lineāra.

Mainība vienam pacientiem un starp pacientiem ir zema. Pēc atkārtotas subkutānas ievadīšanas zāles neuzkrājas.

Anti-IIa aktivitāte plazmā pēc subkutānas ievadīšanas ir aptuveni desmit reižu mazāka nekā anti-Xa aktivitāte. Vidējo maksimālo anti-IIa aktivitāti novēro aptuveni 3 - 4 stundas pēc subkutānas injekcijas, un pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas divreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas vienreiz dienā tā ir attiecīgi 0,13 SV/ml un 0,19 SV/ml.

Izkliede

Enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitātes izklijes tilpums ir aptuveni 4,3 litri, un tas ir gandrīz tāds pats kā asiņu tilpums.

Biotransformācija

Enoksaparīna nātrija sāls galvenokārt metabolizējas aknās, desulfurējoties un/vai depolimerizējoties līdz savienojumiem ar mazāku molmasu un daudz mazāku bioloģisko aktivitāti.

Eliminācija

Enoksaparīna nātrija sāls irviela, kurai raksturīgs zems klīrenss: vidējais anti-Xa plazmas klīrenss pēc 6 stundas ilgas intravenozas infūzijas, kurā ievadīta deva 150 SV/kg (1,5 mg/kg), ir 0,74 l/h. Eliminācija notiek vienā fāzē, un eliminācijas pusperiods pēc vienas subkutānas devas ir aptuveni 5 stundas, bet pēc atkārtotām subkutānām devām tas ir aptuveni līdz 7 stundām. Aktīvo fragmentu renālais klīrenss veido aptuveni 10% no ievadītās devas, bet kopējā aktīvo un neaktīvo fragmentu izvadīšana caur nierēm — 40% no devas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, enoksaparīna nātrija sāls kinētikas raksturlielumi gados vecākiem cilvēkiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem cilvēkiem neatšķiras, ja vien ir normāli nieru darbības rādītāji. Tomēr, tā kā ir zināms, ka līdz ar vecumu pavājinās nieru darbība, gados vecākiem pacientiem var būt samazināta enoksaparīna nātrija sāls eliminācija (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar progresējušu cirozi, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā, lielāks aknu darbības traucējumu smagums (vērtējot pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bija saistīts ar mazāku maksimālo anti-Xa aktivitāti. Šāds samazinājums galvenokārt bija saistīts ar samazinātu ATIII koncentrāciju, kas rodas sekundāri samazinātai ATIII sintēzei pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Līdzsvara koncentrācijā novērota lineāra sakarība starp anti-Xa plazmas klīrensu un kreatinīna klīrensu, kas liecina par samazinātu enoksaparīna nātrija sāls klīrensu pacientiem ar pavājinātu nieru darbību. Anti-Xa aktivitāte, par ko liecina zemlīknes laukums (AUC), līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas subkutānas ievadīšanas vieglu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 30–50 ml) ir nedaudz palielināta. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) AUC līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas subkutānas ievadīšanas ir būtiski — vidēji par 65% — lielāks (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Hemodialīze

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika pēc vienreizējas 25 SV, 50 SV vai 100 SV/kg devas intravenozas ievadīšanas (0,25, 0,50 vai 1,0 mg/kg) izrādījās līdzīga kā kontroles populācijā, lai gan AUC bija divreiz lielāks nekā kontroles grupā.

Ķermeņa masa

Pēc atkārtotas subkutānas ievadīšanas 150 SV/kg (1,5 mg/kg) devā anti-Xa aktivitātes vidējais AUC līdzsvara koncentrācijā veseliem brīvprātīgajiem ar aptaukošanos (KMI 30–48 kg/m²) ir nedaudz lielāks nekā kontroles grupas dalībniekiem, kuriem nav aptaukošanās, taču maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā nav palielināta. Pacientiem ar aptaukošanos ir mazāks ķermeņa masai pielāgotais klīrenss, ievadot subkutāni.

Kad devas tika ievadītas, nekoriģējot pēc ķermeņa masas, atklājās, ka pēc vienas subkutānas ievadītas 4000 SV (40 mg) devas anti-Xa iedarbība sievietēm ar nelielu svaru (<45 kg) ir par 52% spēcīgāka, bet vīriešiem ar nelielu svaru (<57 kg) — par 27% spēcīgāka nekā kontroles grupas personām ar normālu ķermeņa masu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Lietojot vienlaicīgi, nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp enoksaparīna nātrija sāli un trombolītiskajiem līdzekļiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Izņemot enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta iedarbību, citas nelabvēlīgas reakcijas, lietojot 15 mg/kg dienā 13 nedēļas ilgos subkutānas toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem un 10 mg/kg dienā 26 nedēļas ilgos subkutānas un intravenozas toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem, nekonstatēja.

In vitro pārbaudēs, tai skaitā Eimsa testā un peļu limfomas šūnu mutāciju veicināšanas testā, enoksaparīna nātrija sāļi nav konstatēti mutagēna aktivitāte; *in vitro* pārbaudēs, veicot cilvēka limfocītu hromosomu aberāciju testu, un *in vivo* pārbaudēs, veicot žurku kaulu smadzeņu hromosomu aberāciju testu, šīm zālēm nav konstatēta klastogēna aktivitāte.

Grūsnām žurku un trušu matītēm veiktajos pētījumos, lietojot subkutānas enoksaparīna nātrija sāls devas līdz 30 mg/kg dienā, nekonstatēja pierādījumus par teratogēnu ietekmi vai fetotoksicitāti. Konstatēts, ka enoksaparīna nātrija sāls neietekmē žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti vai reproduktivitāti, subkutāni ievadot līdz 20 mg/kg lielas dienas devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

s.c. injekcija

Nedrīkst jaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

i.v. (bolus) injekcija tikai akūta STEMI indikācijai

Enoksaparīna nātrija sāļi var droši ievadīt ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pilnšļirce

3 gadi

Ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām atšķaidīts zāles

8 stundas

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1 ml šķīdums: caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un tumši zilu polipropilēna virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar adatas aizsargu.

Iepakojumā pa:

- 2, 10 un 30 pilnšļircēm
- 10 un 30 pilnšļircēm ar adatas aizsargu

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

NORĀDĪJUMI PAR RĪKOŠANOS: PILNŠĪRCE

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci bez adatas aizsarga

Ja spējat injicēt sev zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

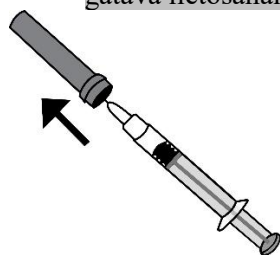
Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

- 5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

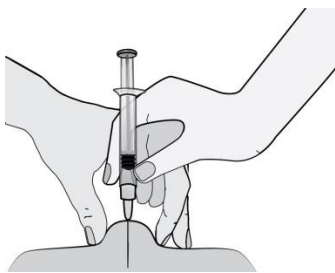


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

- 6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā.



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

10) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci ar adatas aizsargu

Jūsu pilnšļircei ir pievienots adatas aizsargs, lai aizsargātu Jūs pret savainošanu ar adatu.

Ja spējat injicēt sev zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

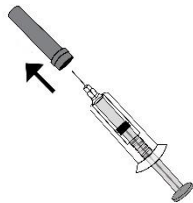
Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

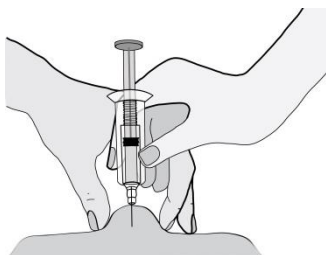


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

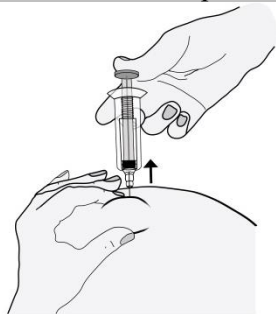
Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



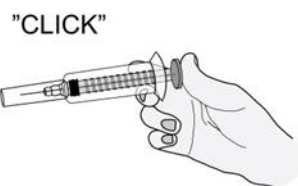
8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

10) Spēcīgi uzspiediet uz šļirces virzuļa. Adatas plastikāta aizsargierīce, kam ir cilindra forma, automātiski uzbīdīsies virsū adatai, to pilnībā nosedzot.



- 11)** Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1132/070
EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/080

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 15/09/2016
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 26/08/2021

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācijas par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 30 000 SV (300 mg)/3 ml šķīdums injekcijām daudzdevu konteinerā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur enoksaparīna nātrija sāli (*enoxaparinum natricum*) ar 30 000 SV anti-Xa aktivitātes (atbilst 300 mg) 3,0 ml ūdens injekcijām.

Katrs ml satur 10 000 SV (100 mg) enoksaparīna nātrija sāls.

Enoksaparīna nātrija sāls ir bioloģiskas izcelsmes viela, ko iegūst no cūku zarnu gļotādas iegūta heparīna benzilestera sārmainās depolimerizācijas ceļā.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Benzilspirts (45 mg 3,0 ml)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, bezkrāsains līdz bāli dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Inhixa indicēts pieaugušajiem:

- Venozas trombembolijas profilaksei vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem veic ortopēdiskas vai vispārējas ķirurģiskās operācijas, tai skaitā ļaundabīgo audzēju ķirurģiskās operācijas.
- Venozas trombembolijas profilaksei terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību (piem., akūtu sirds mazspēju, elpošanas nepietiekamību, smagām infekcijām vai reimatiskām slimībām) un ierobežotām pārvietošanās spējām, kuriem ir palielināts venozas trombembolijas (VTE) risks.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšanai, izņemot PE, kad varētu būt nepieciešama trombolītiska terapija vai ķirurģiska ārstēšana.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstošai ārstēšanai un recidīvu profilaksei pacientiem ar aktīvu vēzi.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.
- Akūts koronārais sindroms:
 - nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (*Non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) ārstēšanai kombinācijā ar perorāli lietojamu acetilsalicilskābi;
 - akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) ārstēšanai, tai skaitā pacientiem, kuriem nepieciešama medicīniska funkciju regulācija, vai sekojošas perkutānas koronārās intervences (*percutaneous coronary intervention*, PCI) gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Venozas trombembolijas profilakse vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem

Individuālo trombembolijas risku pacientiem var noteikt, izmantojot validētu riska stratificēšanas modeli.

- Pacientiem ar vidēju trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 2000 SV (20 mg) vienu reizi dienā subkutānas injekcijas veidā. Vidēja riska ķirurģisku operāciju gadījumā pierādīts, ka pirmsoperācijas periodā sāta enoksaparīna nātrija sāls lietošana (2 stundas pirms ķirurģiskas operācijas) 2000 SV (20 mg) devā ir efektīva un droša. Vidēja riska pacientiem enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina vismaz 7-10 dienas neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Profilakse jāturpina, līdz pacientam vairs nav būtiski samazināts kustīgums.
- Pacientiem ar augstu trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā subkutānas injekcijas veidā; terapiju vēlams sākt 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas. Ja enoksaparīna nātrija sāls profilaktisku lietošanu nepieciešams sākt agrāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas (piem., augsta riska grupas pacientiem, kuri gaida uz atliktu ortopēdisku ķirurģisko operāciju), pēdējā injekcija jāievada ne vēlāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas, un šo zāļu lietošana jāatsāk 12 stundas pēc operācijas.
 - Pacientiem, kuriem veic apjomīgas ortopēdiskas ķirurģiskās operācijas, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 5 nedēļu garumā.
 - Pacientiem ar augstu venozas trombembolijas (VTE) risku, kuriem veic vēdera dobuma vai iegurņa ķirurģisku operāciju ļaundabīga audzēja dēļ, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 4 nedēļu garumā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem

Enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā subkutānas injekcijas veidā.

Enoksaparīna nātrija sāls lietošanu ordinē vismaz uz 6 līdz 14 dienām neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Ieguvums no ārstēšanas, kuras ilgums pārsniedz 14 dienas, nav pierādīts.

DzVT un PE ārstēšana

Enoksaparīna nātrija sāli var ievadīt subkutāni, vai nu vienu reizi dienā injicējot 150 SV/kg (1,5 mg/kg), vai divas reizes dienā injicējot pa 100 SV/kg (1 mg/kg).

Shēma jāizvēlas ārstam, pamatojoties uz individuālu novērtējumu un ņemot vērā arī trombembolijas riska un asiņošanas riska novērtējumu. Shēma, kad lieto 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienu reizi dienā, jāizmanto pacientiem bez komplikācijām un ar zemu VTE atkārtotās risku. Shēma, kad lieto 100 SV/kg (1 mg/kg) divas reizes dienā, jāizmanto visiem pārējiem pacientiem, piemēram, pacientiem, kuriem ir aptaukošanās, simptomātiska PE, vēzis, atkārtota VTE vai proksimāla (*vena iliaca*) tromboze.

Ārstēšanu ar enoksaparīna nātrija sāli ordinē vidēji uz 10 dienām. Kad tas ir atbilstoši, jāsāk perorālo antikoagulantu terapija (skatīt “Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli uz perorālajiem antikoagulantiem” 4.2. apakšpunkta beigās).

Veicot dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstošu ārstēšanu un recidīvu profilaksi pacientiem ar aktīvu vēzi, ārstiem ir rūpīgi jāizvērtē pacienta individuālais trombembolijas un asiņošanas risks.

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg), ko ievada divas reizes dienā subkutānas injekcijas veidā 5 līdz 10 dienas, kam seko 150 SV/kg (1,5 mg/kg) reizi dienā subkutānas injekcijas veidā līdz 6 mēnešiem. Nepārtrauktas antikoagulantu terapijas ieguvums ir atkārtoti jāizvērtē pēc 6 mēnešu ilga ārstēšanas perioda.

Trombu veidošanās profilakse hemodialīzes laikā

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls.

Pacienti ar augstu asiņošanas risku deva jāsamazina līdz 50 SV/kg (0,5 mg/kg), ja ir pieeja diviem asinsvadiem, vai līdz 75 SV/kg (0,75 mg/kg), ja ir pieeja vienam asinsvadam.

Hemodialīzes laikā enoksaparīna nātrija sāls jāievada arteriālās līnijas kontūrā dialīzes sesijas sākumā. Šādai devai parasti ir pietiekams efekts 4 stundu sesijai, tomēr, ja konstatē fibrīna gredzenus, piemēram, pēc ilgākas sesijas nekā parasti, var lietot papildu devu no 50 SV līdz 100 SV/kg (no 0,5 līdz 1 mg/kg).

Dati par pacientiem, kuriem enoksaparīna nātrija sāli lieto profilaksei vai ārstēšanai un hemodialīzes sesiju laikā, nav pieejami.

Akūts koronārais sindroms: nestabils stenokardijas un NSTEMI ārstēšana un akūta STEMI ārstēšana

- Nestabils stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām subkutānas injekcijas veidā kombinācijā ar antiagregantu. Terapijas ilgumam jābūt vismaz 2 dienas, un tā jāturpina, līdz klīniskais stāvoklis stabilizējies. Parasti ārstēšanas ilgums ir no 2 līdz 8 dienām.
Neatkarīgi no ārstēšanas stratēģijas visiem pacientiem, kuriem nav kontrindikāciju, ieteicams lietot acetilsalicilskābi sākotnējā perorālajā piesātinošajā devā 150–300 mg (pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši acetilsalicilskābi) un uzturošajā devā 75–325 mg dienā ilgtermiņā.
- Akūta STEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza bolus deva 3000 SV (30 mg) plus 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāna deva, pēc tam ik pēc 12 stundām subkutāni ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg; katrā no pirmajām divām subkutānām devām maksimāli 10 000 SV (100 mg)). Ja vien nav kontrindikāciju, vienlaicīgi jālieto atbilstoša antiagregantu terapija, piemēram, acetilsalicilskābe perorāli (no 75 mg līdz 325 mg vienu reizi dienā). Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 8 dienas vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas, atkarībā no tā, kas notiek agrāk. Lietojot kopā ar trombolītisku līdzekli (fibrīnspecifisku vai nefibrīnspecifisku), enoksaparīna nātrija sāls jālieto 15 minūtes pirms un 30 minūtes pēc fibrinolītiskās terapijas sākuma.
 - Informāciju par devām pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi, skatīt sadaļā “Gados vecāki cilvēki”.
 - Ja pacientiem, kuriem veic PKI, pēdējā subkutānā enoksaparīna nātrija sāls deva ievadīta mazāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, papildu devas nav nepieciešamas. Ja pēdējā subkutānā deva ievadīta vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, jāievada enoksaparīna nātrija sāls intravenoza bolus deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg).

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte pediatriskajā populācijā nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki

Nevienas indikācijas gadījumā, izņemot STEMI, gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāsamazina, ja vien nav nieru darbības traucējumu (skatīt tālāk sadaļu “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktu).

Akūta STEMI ārstēšanai gados vecākiem pacientiem no ≥ 75 gadu vecuma nedrīkst izmantot sākotnēju intravenozu bolus devu. Jāsāk ar 75 SV/kg (0,75 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām (maksimāli 7500 SV (75 mg) katrā no tikai pirmajām divām subkutānām devām, pēc tam pārējās lietošanas reizēs lietojot pa 75 SV/kg (0,75 mg/kg) subkutāni). Informāciju par devu gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem skatīt turpmāk zem virsraksta “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Pieejamie dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu), un šiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)

Smagi nieru darbības traucējumi

Enoksaparīna nātrija sāļi nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Devu tabula pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [15-30] ml/min):

<u>Indikācija</u>	<u>Dozēšanas shēma</u>
Venozas trombembolijas profilakse	2000 SV (20 mg) subkutāni reizi dienā
DzVT un PE ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni reizi dienā
Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni reizi dienā
Akūta STEMI ārstēšana (pacientiem vecumā līdz 75 gadiem)	1 x 3000 SV (30 mg) intravenoza <i>bolus</i> injekcija plus 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni ik pēc 24 stundām
Akūta STEMI ārstēšana (pacientiem pēc 75 gadu vecuma)	Bez sākotnējas intravenozās <i>bolus</i> injekcijas, 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni ik pēc 24 stundām

Ieteicamie devas pielāgojumi neattiecas uz hemodialīzes indikāciju.

Vidēji smagi un viegli nieru darbības traucējumi

Lai gan nav ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min), ieteicama rūpīga klīniska novērošana.

Inhixa daudzdevu flakons satur benzilspirtu, un to nedrīkst lietot jaundzimušajiem un priekšlaikus dzimušiem bērniem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Inhixa nedrīkst ievadīt intramuskulāri.

Venozas trombembolijas profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas, DzVT un PE ārstēšanai, ilgstošai DzVT un PE ārstēšanai pacientiem ar aktīvu vēzi, nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāļi jāievada subkutānu injekciju veidā.

- Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu intravenozu *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko subkutāna injekcija.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā ieteicams ievadīt, izmantojot dialīzes kontūra arteriālo līniju.

Izmantojot vairākdevu flakonus, ieteicams izmantot tuberkulīna vai ekvivalentu šļirci, lai nodrošinātu atbilstoša zāļu tilpuma paņemšanu.

S.c. injekcijas tehnika

Injekciju vēlams veikt, pacientam atrodoties guļus stāvoklī. Enoksaparīna nātrija sāli ievada dziļas subkutānas injekcijas veidā.

Izmantojot pilnšļirci, pirms injekcijas no šļirci nedrīkst izspiest gaisa pūslīti, lai izvairītos no zāļu zuduma. Ja, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, jāpielāgo injicējamais zāļu daudzums, jāizmanto graduētās pilnšļirci, lai sasniegtu vajadzīgo tilpumu, pirms injekcijas likvidējot lieko daudzumu. Dažos gadījumos precīza deva nav iespējama šļirci mēriedaļu dēļ, un tādā gadījumā tilpums jānoapaļo līdz tuvākajai iedaļai.

Zāles pārmaiņus jāievada anterolaterāli vai posterolaterāli vēdera sienā kreisajā un labajā pusē.

Adata visā garumā vertikāli jāievada ādas krokā, kas tiek saudzīgi turēta starp īkšķi un rādītājpirkstu. Ādas kroku nedrīkst atlaist, kamēr injekcija nav pabeigta. Pēc ievadīšanas injekcijas vietu nedrīkst berzēt.

I.v. (bolus) injekcija (tikai akūta STEMI indikācijai)

Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu intravenozu *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko subkutāna injekcija.

Intravenozajai injekcijai var izmantot vai nu daudzdevu flakonu, vai pilnšļirci.

Enoksaparīna nātrija sāls jāievada caur intravenozo līniju. To nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm. Lai izvairītos no enoksaparīna nātrija sāls iespējamās sajaukšanas ar citām zālēm, intravenozā pieeja pirms un pēc enoksaparīna nātrija sāls intravenozās *bolus* ievadīšanas jāizskalo ar pietiekamu daudzumu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma infūzijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām, lai attīrītu zāļu ievadīšanas pieslēgvietu. Enoksaparīna nātrija sāli drīkst droši ievadīt kopā ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām.

Sākotnēja 3000 SV (30 mg) bolus injekcija

Sākotnējai 3000 SV (30 mg) *bolus* injekcijai, izmantojot graduētu enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirci, liekais šķidrums ir jāizvada, lai šļircē paliktu tikai 3000 SV (30 mg). 3000 SV (30 mg) devu tad var ievadīt tieši intravenozajā līnijā.

Papildu bolus injekcija PCI gadījumā, kad pēdējā subkutānās ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas

Pacientiem, kuriem veic PCI, jāievada papildu intravenoza *bolus* deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg), ja pēdējā subkutānās ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Lai precīzi injicētu nelielu šķidruma tilpumu, zāles ieteicams atšķaidīt līdz 300 SV/mL (3 mg/ml).

Lai iegūtu šķīdumu ar koncentrāciju 300 SV/ml (3 mg/ml), izmantojot 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirci, ieteicams lietot 50 ml infūziju maisu (t.i., izmantojot vai nu parastu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām), jārikojas šādi: ar šļirci jāpaņem no infūziju maisa 30 ml un šis šķidrums jālikvidē. Pie maisā atlikušajiem 20 ml jāinjicē viss 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirci saturs. Uzmanīgi jā sajauc maisa saturs. Ar šļirci jāpaņem nepieciešamais atšķaidītā šķīduma daudzums ievadīšanai intravenozajā līnijā.

Pēc atšķaidīšanas injicējamo tilpumu var aprēķināt, izmantojot formulu [atšķaidītā šķīduma tilpums (ml) = pacienta ķermeņa masa (kg) x 0,1] vai izmantojot tālāk doto tabulu. Atšķaidījumu ieteicams sagatavot tieši pirms lietošanas.

Caur intravenozo līniju injicējamais tilpums pēc atšķaidīšanas ar koncentrāciju 300 SV (3 mg)/ml

Ķermeņa masa	Nepieciešamā deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg)		Injicējamais tilpums pēc atšķaidīšanas līdz galīgajai koncentrācijai 300 SV (3 mg)/ml
[kg]	SV	[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 arteriālajā līnijā

Zāles ievada caur dialīzes kontūra arteriālo līniju trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un perorālajiem antikoagulantiem

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un K vitamīna antagonistiem (KVA)

Klīniskā novērošana un laboratoriskie izmeklējumi [protrombīna laiks, ko izsaka kā starptautisko standartizēto koeficientu (*International Normalised Ratio*, INR)] jāintensificē, lai monitorētu KVA efektu.

Tā kā paiet laiks, pirms tiek sasniegts KVA maksimālais efekts, enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina, lietojot konstantu devu, kamēr vien tas ir nepieciešams, lai INR divās secīgās pārbaudēs paliktu attiecīgajai indikācijai vēlamajā terapeitiskajā diapazonā.

Pacienti, kuri lieto KVA, KVA lietošana jāpārtrauc, un pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jālieto, kad INR vērtība ir nokritusies zem terapeitiskā diapazona.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un tiešas darbības perorālajiem antikoagulantiem (direct oral anticoagulants, DOAC)

Pacienti, kuri lieto enoksaparīna nātrija sāli, enoksaparīna nātrija sāls lietošana jāpārtrauc un jāsāk lietot DOAC 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jālieto nākamā plānotā enoksaparīna nātrija sāls deva, vai saskaņā ar DOAC lietošanas norādījumiem.

Pacienti, kuri lieto DOAC, pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jāievada laikā, kad būtu jālieto nākamā DOAC deva.

Lietošana spinālās/epidurālās anestēzijas vai lumbālās punkcijas apstākļos

Ja ārsts pieņem lēmumu veikt antikoagulāciju epidurālās vai spinālās anestēzijas vai analgēzijas vai lumbālās punkcijas kontekstā, neiraksiālu hematomu riska dēļ nepieciešama rūpīga neiroloģiskā novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- *Profilaktiskās devās*

Starp pēdējo profilaktiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 12 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara.

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida vismaz 12 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 24 stundām.

Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) lietošanas sākšana 2 stundu laikā pirms operācijas nav savietojama ar neiraksiālu anestēziju.

- *Terapeitiskās devās*

Starp pēdējo terapeitiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 24 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida 24 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 48 stundām.

Pacienti, kuriem šīs zāles lieto divreiz dienā (t.i., 75 SV/kg (0,75 mg/kg) divreiz dienā vai 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā), jāizlaiž enoksaparīna nātrija sāls otrā deva, lai tiktu nodrošināts pietiekams laiks pirms katetra ievietošanas vai izņemšanas.

Šajos laika punktos jānosaka anti-Xa koncentrācija, un šāda nogaidīšana negarantē izvairīšanos no neiraksiālas hematomas.

Līdzīgi jāapsver iespēja nelietot enoksaparīna nātrija sāli vismaz 4 stundas pēc spinālas vai epidurālās punkcijas vai pēc katetra izņemšanas. Nogaidīšanai jābūt balstītai uz ieguvuma un riska novērtējumu, ņemot vērā gan trombozes risku, gan asiņošanas risku procedūras un pacienta riska faktoru kontekstā.

4.3. Kontrindikācijas

Enoksaparīna nātrija sāls ir kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret enoksaparīna nātrija sāli, heparīnu vai tā atvasinājumiem, tai skaitā citiem mazmolekulārajiem heparīniem (*low molecular weight heparins*, LMWH), benzilspirtu vai jebkuru citu no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- ar anamnēzē esošu imūnsistēmas mediētu heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT) pēdējo 100 dienu laikā vai cirkulējošu antivielu klātbūtni (skatīt arī 4.4. apakšpunktu);
- ar aktīvu klīniski nozīmīgu asiņošanu un stāvokļiem ar augstu asiņošanas risku, tai skaitā nesen pārciestu hemorāģisku insultu, gastrointestinālu čūlu, ļaundabīgu audzēju ar augstu asiņošanas risku, nesen pārciestu galvas smadzeņu, spinālu vai oftalmoloģisku operāciju, apstiprinātu barības vada vēnu varikozu vai aizdomām par to, arteriovenozām patoloģijām, asinsvadu aneirismām vai būtiskiem intraspināliem vai intracerebrāliem asinsvadu bojājumiem;
- kuriem veic spinālu vai epidurālu anestēziju, vai lokāli-reģionālu anestēziju, kad iepriekšējo 24 stundu laikā terapijā izmantots enoksaparīna nātrija sāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zālēs esošā benzilspirta daudzuma dēļ (skatīt 6.1. apakšpunktu), enoksaparīna nātrija sāls zāļu formu vairākdevu flakonā nedrīkst lietot jaundzimušajiem un priekšlaicīgi dzimušiem (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

LMWH ir bioloģiskas izcelsmes zāles. Lai uzlabotu bioloģisko zāles izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārēja informācija

Enoksaparīna nātrija sāli nedrīkst aizstāt (vienību pret vienību) ar citiem LMWH un otrādi. Šīm zālēm ir atšķirīgs ražošanas process, molmasa, specifiskā anti-Xa un anti-IIa aktivitāte, vienības, deva un klīniskā efektivitāte un drošums. Tas izraisa farmakokinētikas un ar to saistītās bioloģiskās aktivitātes (piemēram, antitrombīna aktivitātes un mijiedarbības ar trombocītiem) atšķirības. Tādēļ nepieciešama īpaša vērība un norādījumu ievērošana par katru konkrēto zāļu lietošanu.

HIT anamnēzē (>100 dienu)

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem, kuriem anamnēzē pēdējo 100 dienu laikā ir imūnsistēmas mediēta HIT, vai cirkulējošu antivielu klātbūtnē, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Cirkulējošas antivielas var saglabāties vairākus gadus.

Enoksaparīna nātrija sāls īpaši piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē (>100 dienu) ir heparīna inducēta trombocitopēnija bez cirkulējošām antivielām. Lēmums lietot enoksaparīna nātrija sāli tādā gadījumā pieņemams tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas un pēc tam, kad izvērtētas iespējas izmantot alternatīvu terapiju bez heparīna (piemēram, danaparoīda nātrija sāli vai lepirudīnu).

Trombocītu skaita uzraudzība

Pacientiem, kuriem trombocītu skaits ir mazāks par 80 G/l, ārstēšanu ar antikoagulantiem var apsvērt tikai individuāli, un ir ieteicama rūpīga uzraudzība.

Antivielu mediētas HIT risks pastāv, arī lietojot LMWH. Ja rodas trombocitopēnija, tas parasti notiek laikā starp 5. un 21. dienu pēc enoksaparīna nātrija sāls terapijas uzsākšanas.

Lielāks HIT risks ir pacientiem pēc ķirurģiskām operācijām, galvenokārt pēc kardioķirurģiskām operācijām, un pacientiem, kuriem ir vēzis.

Tādēļ pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas sākšanas un pēc tam regulāri ārstēšanas laikā ieteicams noteikt trombocītu skaitu.

Ja ir klīniski simptomi, kas liecina par HIT (jebkāda jauna arteriālas un/vai venozas trombembolijas epizode, jebkāds sāpīgs ādas bojājums injekcijas vietā, jebkādas alerģiskas vai anafilaktoīdas reakcijas uz ārstēšanu), jānosaka trombocītu skaits. Pacientiem jābūt informētiem, ka var rasties šādi simptomi un ka tādā gadījumā viņiem jāinformē primārās aprūpes ārstu.

Praksē, ja novēro un apstiprina nozīmīgu trombocītu skaita samazināšanos (par 30 līdz 50% no sākotnējās vērtības), enoksaparīna nātrija sāls lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jāsāk lietot cita antikoagulanta terapija, kas nav heparīns.

Asiņošana

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, iespējama asiņošana jebkurā vietā. Ja rodas asiņošana, jānosaka asiņošanas vieta un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Enoksaparīna nātrija sāls, tāpat kā jebkura cita antikoagulanta terapija, piesardzīgi jālieto, ja ir palielināta asiņošanas iespējamība, piemēram, šādos gadījumos:

- hemostāzes traucējumi;
- peptiska čūla anamnēzē;
- nesen pārciests išēmisks insults;
- smaga arteriālā hipertensija;
- nesen pārciesta diabētiskā retinopātija;
- neiroloģiska vai oftalmoloģiska operācija;
- lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laboratoriskās analīzes

Lietojot devas, kas paredzētas venozas trombembolijas profilaksei, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē asiņošanas laiku un vispārējos asinsreces testus, kā arī trombocītu agregāciju vai fibrinogēna saistīšanos pie trombocītiem.

Lietojot lielākas devas, var palielināties aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTL) un aktivētais recēšanas laiks (ARL). aPTL un ARL palielināšanās lineāri nekorelē ar pieaugošo enoksaparīna nātrija sāls antitrombotisko aktivitāti, tāpēc tie nav piemēroti un droši raksturlielumi enoksaparīna nātrija sāls aktivitātes kontrolei.

Spinālā/epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija

24 stundu laikā pēc terapeitisku enoksaparīna nātrija sāls devu lietošanas nedrīkst veikt spinālo/epidurālo anestēziju vai lumbālo punkciju (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Ziņots par neiraksiālas hematomas gadījumiem, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar spinālo/epidurālo anestēziju vai spinālas punkcijas procedūrām, kā rezultātā tiek panākta ilgstoša vai paliekoša paralīze. Lietojot enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā vai mazākā devā, šie notikumi ir reti. Lielāks šādu notikumu risks ir tad, ja pēcoperācijas periodā izmanto epidurālus ilgkatetrus, vienlaicīgi lieto vēl citas zāles, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), ja veic traumatisku vai atkārtotu epidurālu vai spinālu punkciju vai pacientiem, kuriem anamnēzē ir mugurkaula ķirurģiskā operācija vai mugurkaula deformācija.

Lai mazinātu iespējamo asiņošanas risku, kas rodas, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar epidurālo vai spinālo anestēziju/analgēziju, jāņem vērā enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskās īpašības (skatīt 5.2. apakšpunktu). Epidurālā katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālo punkciju vislabāk veikt tad, kad enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta efekts ir zems, tomēr precīzs laiks, kādā katram pacientam tiek sasniegts pietiekams zems antikoagulanta efekts, nav zināms. Uz pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir no 15 līdz 30 ml minūtē, attiecināmi papildu apsvērumi, jo viņiem enoksaparīna nātrija sāls no organisma izvadās lēnāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja ārsts izlemj lietot antikoagulantu epidurālās vai spinālās anestēzijas/analgēzijas vai lumbālās punkcijas laikā, nepieciešama bieža uzraudzība, lai konstatētu jebkādas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomus, piemēram, sāpes muguras viduslīnijā, jušanas un kustību traucējumus (apakšējo ekstremitāšu nejutīgums vai vājums), zarnu un/vai urīnpūšļa disfunkcija. Pacienti jābrīdina, ka nekavējoties jāziņo par jebkuru no iepriekš minētajām pazīmēm vai simptomiem. Ja ir aizdomas par spinālas hematomas pazīmēm vai simptomiem, jāsāk neatliekama diagnostika un ārstēšana, tai skaitā jāapsver muguras smadzeņu dekompresija, lai gan šāda ārstēšana var nenovērst vai nekorrigēt neiroloģiskas sekas.

Ādas nekroze/ādas asinsvadu iekaisums

Saistībā ar LMWH lietošanu ir ziņots par ādas nekrozi un ādas asinsvadu iekaisumu, un tādā gadījumā šo zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Perkutānas koronārās revaskularizācijas procedūras

Lai mazinātu asiņošanas risku pēc manipulācijām ar asinsvadiem nestabilas stenokardijas, NSTEMI un akūta STEMI ārstēšanas laikā, precīzi jāievēro ieteiktie intervāli starp enoksaparīna nātrija sāls injicētajām devām. Pēc PCI ir svarīgi panākt hemostāzi punkcijas vietā. Ja izmanto noslēgšanas ierīci, slūžu var izņemt nekavējoties. Ja izmanto manuālu kompresijas metodi, slūžu var izņemt 6 stundas pēc pēdējās intravenozās vai subkutānās enoksaparīna nātrija sāls injekcijas. Ja ārstēšana ar enoksaparīna nātrija sāli jāturpina, nākamā plānotā deva jāievada ne agrāk kā 6 līdz 8 stundas pēc slūžas izņemšanas. Jāvēro, vai procedūras vietā nav asiņošanas vai hematomas veidošanās pazīmju.

Akūts infekciozs endokardīts

Cerebrālas asiņošanas riska dēļ heparīnu parasti neiesaka lietot pacientiem ar akūtu infekciozu endokardītu. Ja tā lietošana uzskatāma par absolūti nepieciešamu, lēmums jāpieņem tikai pēc rūpīgas individuālas ieguvuma un riska izvērtēšanas.

Mehāniskas sirds vārstuļu protēzes

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Ziņots par atsevišķiem sirds vārstuļu protēžu trombozes gadījumiem pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Šo gadījumu izvērtēšanu ierobežo jaucējfaktori, tai skaitā blakusslimības, un nepietiekami klīniskie dati. Dažos no šiem gadījumiem tromboze radās grūtniecēm, un tā bija par iemeslu mātes un augļa nāvei.

Grūtnieces ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana trombu veidošanās profilaksei grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Klīniskajā pētījumā grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā) trombembolijas riska mazināšanai, 2 no 8 sievietēm izveidojās trombi, kas izraisīja vārstuļa blokādi un mātes un augļa nāvi. Ir saņemti atsevišķi pēcreģistrācijas ziņojumi par vārstuļu trombozi grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuras lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm var būt lielāks trombembolijas risks.

Gados vecāki cilvēki

Lietojot profilaktisku devu, gados vecākiem cilvēkiem nav novērota palielināta nosliece uz asiņošanu. Lietojot terapeitisku devu, gados vecākiem pacientiem (īpaši pacientiem no astoņdesmit gadu vecuma) var būt palielināts asiņošanas komplikāciju risks. Pacientiem pēc 75 gadu vecuma, kuriem ārstē STEMI, ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība, un var apsvērt devas samazināšanu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem palielinās enoksaparīna nātrija sāls ietekme, kas palielina asiņošanas risku. Šiem pacientiem ieteicams veikt rūpīgu klīnisku uzraudzību, un var apsvērt bioloģisku uzraudzību, veicot anti-Xa aktivitātes mērījumu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15-30 ml/min) ieteicama terapeitiskās un profilaktiskās devas pielāgošana, jo ir būtiski palielināta enoksaparīna nātrija sāls ietekme (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ieteikumu par devas pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min) nav.

Aknu darbības traucējumi

Palielinātas asiņošanas iespējamības dēļ enoksaparīna nātrija sāls piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi. Devas pielāgošana, pamatojoties uz anti-Xa līmeņa uzraudzību, pacientiem ar aknu cirozi nav uzticama un netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Neliela ķermeņa masa

Sievietēm ar nelielu ķermeņa masu (<45 kg) un vīriešiem ar nelielu ķermeņa masu (<57 kg), lietojot profilaktisku devu (nekoriģējot atbilstoši ķermeņa masai), novērota enoksaparīna nātrija sāls ietekmes pastiprināšanās, kas var radīt palielinātu asiņošanas risku. Tāpēc šādiem pacientiem ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aptaukošanos

Pacientiem ar aptaukošanos ir lielāks trombembolijas risks. Profilaktisku devu drošums un efektivitāte pacientiem ar aptaukošanos (KMI >30 kg/m²) nav pilnībā noteikta, un nav vienprātības par devu pielāgošanu. Rūpīgi jāvēro, vai šādiem pacientiem nerodas trombembolijas pazīmes un simptomi.

Hiperkaliēmija

Heparīni var nomākt aldosterona sekrēciju virsnierēs, izraisot hiperkaliēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem ar cukura diabētu, hronisku nieru mazspēju vai esošu metabolisku acidozi, kā arī pacientiem, kuri lieto zāles, par kurām zināms, ka tās palielina kālija daudzumu organismā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Regulāri jānosaka kālija koncentrācija plazmā, it īpaši riska grupas pacientiem.

Benzilspirts

Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Benzilspirta intravenoza ievadīšana ir saistīta ar nopietnām blakusparādībām un nāvi zīdaiņiem (smakšanas sindroms – *gasping syndrome*) (skatīt 4.3. apakšpunktu). Minimālais benzilspirta daudzums, kas izraisa toksicitāti, nav zināms. Benzilspirts var izraisīt toksiskas reakcijas arī zīdaiņiem un bērniem līdz 3 gadu vecumam palielināta uzkrāšanās riska dēļ.

Benzilspirta uzkrāšanās un toksicitātes (metaboliskā acidoze) riska dēļ pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem vai grūtniecēm lielus daudzumus benzilspirta saturošas zāles ir jālieto piesardzīgi, un tikai, ja nepieciešams.

Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā ieteicamo devu diapazonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze

Par akūtu ģeneralizētu ekzantematozu pustulozi (AGEP) saistībā ar enoksaparīna lietošanu ir ziņots biežumā “nav zināmi”. Zāļu parakstīšanas brīdī pacientiem jāizstāsta par tās pazīmēm un simptomiem un jālūdz rūpīgi novērot ādas reakcijas. Ja parādās pazīmes un simptomi, kuri liecina par šādu reakciju, nekavējoties jāpārtrauc enoksaparīna lietošana un jāapsver alternatīva ārstēšanas metode (pēc vajadzības).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama:

Zāles, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas ir ieteicams pārtraukt lietot dažus līdzekļus, kas ietekmē hemostāzi, ja vien tie nav absolūti indicēti. Ja kombinācija ir indicēta, enoksaparīna nātrija sāls jālieto, nepieciešamības gadījumā nodrošinot rūpīgu klīnisko un laboratorisko uzraudzību. Tādas zāles ir, piemēram:

- sistēmiski salicilāti, acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās un NPL, tai skaitā ketorolaks;
- citi trombolītiskie līdzekļi (piemēram, alteplāze, reteplāze, streptokināze, tenekteplāze, urokināze) un antikoagulanti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība:

Šādas zāles vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli var lietot, ievērojot piesardzību:

- *Citas hemostāzi ietekmējošas zāles, piemēram:*
 - trombocītu agregācijas inhibitori, arī acetilsalicilskābe antiagreganta devā (kardioprotekcijai), klopidoģrels, tiklopidīns un glikoproteīna IIb/IIIa antagonisti, kas indicēti akūta koronārā sindroma ārstēšanai, – asiņošanas riska dēļ;
 - dekstrāns 40;
 - sistēmiskie glikokortikosteroīdi.
- *Zāles, kuras paaugstina kālija līmeni*

Zāles, kas paaugstina kālija līmeni serumā, drīkst lietot vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli, ja vien tiek nodrošināta rūpīga klīniskā un laboratoriskā uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Cilvēkiem nav pierādīts, ka enoksaparīns šķērsotu placentāro barjeru otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā. Informācija par pirmo trimestri nav pieejama. Pētījumos ar dzīvniekiem fetotoksitātes vai teratogenitātes pazīmes nav konstatētas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka placentu enoksaparīns šķērso minimāli. Enoksaparīna nātrija sāli grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja ārsts to uzskata par viennozīmīgi nepieciešamu.

Rūpīgi jāvēro, vai grūtniecēm, kuras lieto enoksaparīna nātrija sāli, nerodas asiņošana vai pārmērīga antikoagulācija, un viņas jābrīdina par asiņošanas risku. Kopumā dati liecina, ka nav pierādīts palielināts asiņošanas, trombocitopēnijas vai osteoporozes risks, salīdzinot ar sievietēm, kuras nav grūtnieces, izņemot risku grūtniecēm ar sirds vārstuļu protēzēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja ir plānota epidurālā anestēzija, pirms tās ieteicams atteikties no ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tā kā benzilspirts var šķērsot placentu, ieteicams lietot zāļu formu, kas nesatur benzilspirtu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nemainīts enoksaparīns cilvēkam izdalās krūts pienā. Žurkām laktācijas periodā enoksaparīns vai tā metabolīti pienā nonāk ļoti nelielā daudzumā. Enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās pēc perorālas lietošanas ir maz ticama. Inhixa var lietot laktācijas periodā.

Fertilitāte

Klīnisku datu par enoksaparīna nātrija sāls ietekmi uz fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta nekāda ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enoksaparīna nātrija sāls neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Enoksaparīna nātrija sāls vērtēts vairāk kā 15 000 pacientu, kuri lietojuši enoksaparīna nātrija sāli klīniskajos pētījumos. Tie ietvēra 1776 DzVT profilakses gadījumus pēc oetopēdiskas vai vēdera dobuma operācijas pacientiem ar trombembolisku komplikāciju risku, 1169 DzVT profilakses gadījumus pacientiem ar akūtu slimību un smagiem kustību ierobežojumiem, 559 DzVT ārstēšanas gadījumus ar PE vai bez tās, 1578 nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanas gadījumus un 10 176 akūta STEMI ārstēšanas gadījumus.

Enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma šajos klīniskajos pētījumos bija atkarīga no indikācijām. Enoksaparīna nātrija sāls deva dziļo vēnu trombozes profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas vai akūti slimiem pacientiem ar ierobežotu kustību spēju bija 4000 SV (40 mg) subkutāni vienreiz dienā. Ārstējot DzVT ar PE vai bez tās, enoksaparīna nātrija sāls deva pacientiem, kuriem to lietoja, bija vai nu 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām vai 150 SV/kg (1,5 mg/kg) subkutāna deva vienreiz dienā. Klīniskajos pētījumos par nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanu deva bija 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām, bet klīniskajā pētījumā par akūta STEMI ārstēšanu enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma bija 3000 SV (30 mg) intravenoza bolus injekcija, pēc tam lietojot 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām.

Klīniskajos pētījumos biežākās ziņotās blakusparādības bija asiņošana, trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4. apakšpunktu un sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts").

Enoksaparīna drošuma profils ilgstošai DzVT un PE ārstēšanai pacientiem ar aktīvu vēzi ir līdzīgs enoksaparīna drošuma profilam DzVT un PE ārstēšanai.

Ārstējot ar enoksaparīnu, ir saņemti ziņojumi par akūtu ģeneralizētu ekzantematozu pustulozi (AGEP) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Citas klīniskajos pētījumos novērotās un pēcreģistrācijas periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības (ar * apzīmētas pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības).

Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\leq 1/10$), bieži ($\leq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\leq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\leq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

- Bieži: asiņošana, hemorāģiska anēmija*, trombocitopēnija, trombocitoze
- Reti: eozinofīlija*
- Reti: imūnalerģiskas trombocitopēnijas ar trombozi gadījumi; dažos no tiem kā trombozes komplikācija bija orgānu infarkts vai locekļu išēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Imūnās sistēmas traucējumi

- Bieži: alerģiska reakcija
- Reti: anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, tai skaitā šoks*

Nervu sistēmas traucējumi

- Bieži: galvassāpes*

Asinsvadu sistēmas traucējumi

- Reti: spināla hematoma* (vai neiraksiāla hematoma). Šo reakciju rezultātā radušies dažādas pakāpes neiroloģiski bojājumi, tai skaitā ilgstoša vai paliekoša paralīze (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

- Ļoti bieži: paaugstināts aknu enzīmu līmenis (galvenokārt transamināzes, kuru koncentrācija > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu)
- Retāk: hepatocelulārs aknu bojājums*
- Reti: holestātisks aknu bojājums*

Ādas un zemādas audu bojājumi

- Bieži: nātrene, nieze, eritēma
- Retāk: bullozs dermatīts
- Reti: alopēcija*
- Reti: ādas vaskulīts*, ādas nekroze,* kas parasti rodas injekcijas vietā (pirms šiem notikumiem parasti bijusi purpura vai eritematozi, sāpīgi ādas bojājumi ar infiltrāciju).
- Mezgliņi injekcijas vietā* (iekaisuma mezgliņi, kas nebija cistiski enoksaparīna ieslēgumi). Tie izzūd pēc dažām dienām, un tiem nevajadzētu būt par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai.
- Nav zināmi: akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze (AĢEP).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

- Reti: osteoporoze* pēc ilgstošas terapijas (kuras ilgums pārsniedz 3 mēnešus)

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

- Bieži: hematoma injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, cita reakcija injekcijas vietā (piemēram, tūska, asiņošana, paaugstināta jutība, iekaisums, sacietējums, sāpes vai reakcija)
- Retāk: lokāls kairinājums; ādas nekroze injekcijas vietā

Izmeklējumi

- Reti: hiperkaliēmija (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošana

Tā ietvēra apjomīgu asiņošanu, kas kopumā novērota 4,2% pacientu (ķirurģiskie pacienti). Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls iznākums. Ķirurģiskajiem pacientiem asiņošanas komplikācijas uzskatīja par būtiskām: (1) ja asiņošana izraisījusi būtisku klīnisku notikumu; (2) ja tā saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos par ≤ 2 g/dl vai 2 vai vairāk asins preparātu vienību pārlišanu. Retroperitoneāla un intrakraniāla asiņošana vienmēr tika uzskatīta par būtisku.

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, asiņošana var rasties šādu saistīto risku faktoru klātbūtnē: organiski bojājumi, kas var asiņot, invazīvas procedūras vai vienlaicīga hemostāzi ietekmējošu zāļu lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<i>Ļoti bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Reti:</i> Retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a	<i>Ļoti bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Retāk:</i> Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži^b:</i> Asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Reti:</i> Retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Retāk:</i> Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana

^a: piemēram, hematoma, ekhimoze, izņemot ekhimozi injekcijas vietā, brūces hematoma, hematūrija, asiņošana no deguna un gastrointestināla asiņošana.

^b: biežums, pamatojoties uz retrospektīvu reģistra pētījumu, kurā piedalījās 3526 pacientus (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4 apakšpunktu – trombocītu skaita kontrole)

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<i>Ļoti bieži:</i> Trombocitozē ^β <i>Bieži:</i> Trombocitopēnija	<i>Retāk:</i> Trombocitopēnija	<i>Ļoti bieži:</i> Trombocitozē ^β <i>Bieži:</i> Trombocitopēnija	<i>Nav zināmi:</i> Trombocitopēnija	<i>Retāk:</i> Trombocitopēnija	<i>Bieži:</i> Trombocitozē ^β Trombocitopēnija <i>Ļoti reti:</i> Imūnalerģiska trombocitopēnija

^β: Trombocītu koncentrācijas palielināšanās >400 g/l.

Pediatriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte bērniem nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Benzilspirta intravenoza ievadīšana ir saistīta ar nopietnām blakusparādībām un nāvi zīdaiņiem (smakšanas sindroms – *gaspings syndrome*) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Benzilspirts var izraisīt toksiskas reakcijas arī zīdaiņiem un bērniem līdz 3 gadu vecumam palielināta uzkrāšanās riska dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamajām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Enoksaparīna nātrija sāls nejauša pārdozēšana pēc intravenozas, ekstrakorporālas vai subkutānas ievadīšanas var izraisīt hemorāģiskas komplikācijas. Pēc perorālu, pat lielu, devu lietošanas enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās ir maz iespējama.

Ārstēšana

Antikoagulanta ietekmi lielā mērā var neitralizēt, lēni intravenozi injicējot protamīnu. Protamīna deva ir atkarīga no injicētās enoksaparīna nātrija sāls devas; 1 mg protamīna neitralizē 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta ietekmi, ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts iepriekšējo 8 stundu laikā. Ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts vairāk nekā 8 stundas pirms protamīna lietošanas vai ja noteikts, ka nepieciešama otra protamīna deva, var ievadīt 0,5 mg protamīna infūziju uz 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls. Ja pēc enoksaparīna nātrija sāls injicēšanas pagājušas vairāk kā 12 stundas, protamīna ievadīšana var nebūt nepieciešama. Tomēr, pat lietojot lielas protamīna devas, enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitāte nekad netiek neitralizēta pilnībā (maksimāli aptuveni 60% apmērā) (skatīt protamīna sāļu parakstīšanas informāciju).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, heparīna grupa. ATĶ kods: B01A B05

Inhixa ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamiskā iedarbība

Enoksaparīns ir LMWH, kura vidējā molmasa ir aptuveni 4500 daltonu, kurā standarta heparīnam raksturīgā antitrombotiskā un antikoagulantā aktivitāte ir disociēta. Aktīvā viela ir nātrijs sāls.

In vitro attīrītā sistēmā enoksaparīna nātrijs sāļi ir augsta anti-Xa aktivitāte (aptuveni 100 SV/mg) un zema anti-IIa vai antitrombīna aktivitāte (aptuveni 28 SV/mg), ar attiecību 3,6. Cilvēka organismā šo antikoagulantā aktivitāti mediē antitrombīns III (ATIII), rezultātā radot antitrombotisku aktivitāti.

Papildus enoksaparīna anti-Xa/IIa aktivitātei tā papildu antitrombotiskās un pretiekaisuma īpašības ir konstatētas veselām pētāmajām personām un pacientiem, kā arī preklīniskajos modeļos. Tās ietver no ATIII atkarīgu citu asinsreces faktoru, piemēram, VIIa faktora, inhibīciju, endogēnā audu faktora ceļa inhibitora (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI) izdalīšanās indukciju, kā arī samazinātu fon Vilebranda faktora (*von Willebrand factor*, vWF) izdalīšanos no asinsvadu endotēlija asinsritē. Zināms, ka šie faktori veicina enoksaparīna nātrijs sāls vispārējo antitrombotisko darbību. Lietojot profilaktiski, enoksaparīna nātrijs sāls būtiski neietekmē aPTL. Lietojot terapeitiski, aPTL maksimālās aktivitātes laikā var būt 1,5–2,2 reizes ilgāks salīdzinājumā ar kontroles laiku.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ar ķirurģisku operāciju saistītas venozas trombembolijas profilakse

Paildzināta VTE profilakse pēc ortopēdiskas operācijas

Dubultmaskētā pētījumā par paildzinātu profilaksi pacientiem, kuriem veic gūžas protezēšanas operāciju, 179 pacienti saņēma enoksaparīna nātrijs sāli 4000 SV (40 mg) subkutāni, tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrijs sāli 4000 SV (40 mg) (n=90) vienreiz dienā subkutāni, vai placebo (n=89). DzVT sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrijs sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā; netika saņemti ziņojumi par PE. Būtiska asiņošana neradās.

Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrijs sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā subkutāni n (%)	Placebo vienreiz dienā subkutāni n (%)
Visi paildzinātajā profilaksē ārstētie pacienti	90 (100)	89 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimāla DzVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p vērtība salīdzinājumā ar placebo = 0,008

[#]p vērtība salīdzinājumā ar placebo = 0,537

Otrajā dubultmaskētajā pētījumā 262 pacienti bez venozas trombembolijas, kuriem veica gūžas protezēšanas operāciju un kuri hospitalizācijas laikā sākotnēji saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) subkutāni, tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=131) vienreiz dienā subkutāni, vai placebo (n=131). Līdzīgi kā pirmajā pētījumā, VTE sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā, vērtējot gan kopējo VTE gadījumu skaitu (21 enoksaparīna nātrija sāls grupā [16%] un 45 placebo grupā [34,4%]; $p=0,001$), gan proksimālas DzVT gadījumu skaitu (8 enoksaparīna nātrija sāls grupā [6,1%] un 28 placebo grupā [21,4%]; $p<0,001$). Starp enoksaparīna nātrija sāls un placebo grupu nekonstatēja būtiskas asiņošanas biežuma atšķirības.

Paildzināta VTE profilakse pēc onkoloģiskas ķirurģiskas operācijas

Dubultmaskētā daudzcentru pētījumā salīdzināja profilakses ar enoksaparīna nātrija sāli četrus nedēļus un vienas nedēļas shēmu, vērtējot drošumu un efektivitāti 332 pacientiem, kam veica plānveida operāciju saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī. Pacienti 6 līdz 10 dienu garumā katru dienu saņēma enoksaparīna nātrija sāli (4000 SV (40 mg) subkutāni), un pēc tam pēc nejaušības principa tika sadalīti grupās, lai vēl 21 dienas garumā saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli, vai placebo. 25. un 31. dienā vai agrāk, ja radās venozas trombembolijas simptomi, veica abpusēju venogrāfiju. Pacientus novēroja trīs mēnešus. Profilakse ar enoksaparīna nātrija sāli četrus nedēļus garumā pēc ķirurģiskas operācijas saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī būtiski samazināja venogrāfiski pierādītas trombozes sastopamību salīdzinājumā ar profilaksi, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienas nedēļas garumā. Venozas trombembolijas biežums dubultmaskētā perioda beigās bija 12,0 % (n=20) placebo grupā un 4,8% (n=8) enoksaparīna nātrija sāls grupā; $p=0,02$. Tāda atšķirība bija saglabājusies arī pēc trim mēnešiem [13,8% salīdzinājumā ar 5,5% (n=23 salīdzinājumā ar 9), $p=0,01$]. Dubultmaskētajā vai novērošanas posmā nebija atšķirību asiņošanas vai citu komplikāciju biežuma ziņā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību, kas varētu ierobežot kustību spēju

Dubultmaskētā, daudzcentru, paralēlu grupu pētījumā enoksaparīna nātrija sāli 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā subkutāni salīdzināja ar placebo DzVT profilaksē terapeitiskiem pacientiem ar būtiski ierobežotu kustību spēju akūtas slimības laikā (ko definēja kā <10 metrus lielu nostaigāto attālumu ≤ 3 dienu laikā). Šajā pētījumā piedalījās pacienti ar sirds mazspēju (III vai IV pakāpi pēc NYHA klasifikācijas); akūtu respiratoru mazspēju vai komplikētu hronisku respiratoru nepietiekamību, un akūtu infekciju vai akūtu reimatismu; ja šie traucējumi bija saistīti ar vismaz vienu VTE riska faktoru (vecums ≥ 75 gadi, vēzis, iepriekš bijusi VTE, aptaukošanās, varikozas vēnas, hormonālā terapija vai hroniska sirds vai respiratora mazspēja).

Pavisam pētījumā tika iesaistīti 1102 pacienti, un 1073 pacienti saņēma šīs zāles. Ārstēšana turpinājās 6 līdz 14 dienas (ilguma mediāna 7 dienas). Lietots devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā subkutāni, enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja VTE sastopamību salīdzinājumā ar placebo. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) vienreiz dienā subkutāni n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā subkutāni n (%)	Placebo n (%)
Visi akūtas slimības laikā zāles saņēmušie terapeitiskie pacienti	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimāla DzVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venoza trombembolija, kas ietvēra DzVT, PE un nāvi, par kuras cēloni uzskatīja trombemboliju

* p vērtība salīdzinājumā ar placebo = 0,0002

Aptuveni 3 mēnešus pēc iesaistīšanas pētījumā VTE sastopamība enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) terapijas grupā bija saglabājusies būtiski mazāka nekā placebo grupā.

Kopējais un būtiskas asiņošanas biežums placebo grupā bija attiecīgi 8,6% un 1,1%, enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) grupā — 11,7% un 0,3%, bet enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) grupā — 12,6% un 1,7%.

DzVT ar vai bez PE ārstēšana

Daudzcentru, paralēlo grupu pētījumā 900 pacienti ar akūtu DzVT apakšējās ekstremitātēs un ar PE vai bez tās tika randomizēti, lai stacionāra apstākļos saņemtu vai nu (i) enoksaparīna nātrija sāli 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā subkutāni, vai (ii) enoksaparīna nātrija sāli 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām subkutāni, vai (iii) heparīna intravenozu *bolus* injekciju (5000 SV), pēc tam lietojot nepārtrauktu infūziju (ko ievadīja, lai panāktu aPTL no 55 līdz 85 sekundēm). Pavisam pētījumā tika randomizēti 900 pacienti, un visi pacienti saņēma šīs zāles. Visi pacienti saņēma arī varfarīna nātrija sāli (deva koriģēta atbilstoši protrombīna laikam, lai panāktu INR vērtību no 2,0 līdz 3,0); to sāka lietot 72 stundu laikā pēc tam, kad tika sāktas enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapija, un to turpināja lietot 90 dienu garumā. Enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapiju lietoja vismaz 5 dienas vai līdz brīdim, kad tika sasniegta varfarīna nātrija sāls INR mērķa vērtība. Abas enoksaparīna nātrija sāls shēmas bija ekvivalentas standarta heparīna terapijai, mazinot venozas trombembolijas (DzVT un/vai PE) recidīva risku. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā subkutāni n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā subkutāni n (%)	Heparīna intravenozā terapija, kas bija koriģēta atbilstoši aPTL n (%)
Visi zāles saņēmušie pacienti ar DzVT un PE vai bez tās	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Tikai DzVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimāla DzVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venoza trombembolija (DzVT un/vai PE)

*95% ticamības intervāls, vērtējot kopējā VTE gadījumu skaita atšķirības starp ārstēšanas grupām, bija šāds:

- enoksaparīna nātrija sāls vienreiz dienā salīdzinājumā ar heparīnu (no -3,0 līdz 3,5);
- enoksaparīna nātrija sāls ik pēc 12 stundām salīdzinājumā ar heparīnu (no -4,2 līdz 1,7).

Būtiskas asiņošanas biežums enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā grupā bija 1,7%, enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1,0 mg/kg) divreiz dienā grupā — 1,3%, bet heparīna grupā — 2,1%.

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstoša ārstēšana un recidīvu profilakse pacientiem ar aktīvu vēzi

Klīniskajos pētījumos ar ierobežotu pacientu skaitu recidivējošas venozās trombembolijas (VTE) biežuma rādītāji pacientiem, kuri tika ārstēti ar enoksaparīnu vienu vai divas reizes dienā 3 līdz 6 mēnešus, un pacientiem, kuri saņēma varfarīnu, ir salīdzināmi.

Efektivitāte reālās dzīves apstākļos tika novērtēta 4451 pacienta grupā ar simptomātisku VTE un aktīvu vēzi no daudznacionālā VTE un citu trombotisku stāvokļu pacientu reģistra RIETE. 3526 pacienti saņēma subkutāni enoksaparīnu līdz 6 mēnešiem, bet 925 pacienti saņēma subkutāni tinzaparīnu vai dalteparīnu. No 3526 pacientiem, kuri tika ārstēti ar enoksaparīnu, 891 pacients saņēma 1,5 mg/kg vienu reizi dienā kā sākotnējo terapiju, ārstēšanu turpinot 6 mēnešus (tikai vienu reizi dienā), 1854 pacienti saņēma sākotnēji 1,0 mg/kg divas reizes dienā, ārstēšanu turpinot 6 mēnešus, (tikai divas reizes dienā), un 687 pacienti kā sākotnējo terapiju saņēma 1,0 mg/kg divas reizes dienā, kam sekoja turpmāka ārstēšana 6 mēnešus ar 1,5 mg/kg vienu reizi dienā (divas reizes dienā - vienu reizi dienā). Vidējais ārstēšanas ilgums un mediāna līdz ārstēšanas shēmas maiņai bija attiecīgi 17 dienas un 8 dienas. Starp abām grupām nebija būtisku atšķirību attiecībā uz VTE recidīvu biežumu (skatīt tabulu), pie kam enoksaparīns atbilst iepriekš noteiktajam efektivitātes kritērijam 1,5 (HR koriģēts ar attiecīgiem kovariātiem 0,817, 95% TI: 0,499-1,336). Starp abām grupām nebija statistiski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz lielas asiņošanas (letālas vai bez letāla iznākuma) un nāves (jebkādu iemeslu dēļ) relatīvo risku (skatīt tabulu).

Tabula. Efektivitātes un drošuma rezultāti RIETECAT pētījumā

Rezultāts	Enoksaparīns n=3526	Cits LMWH n=925	Pielāgotas bīstamības koeficienti – enoksaparīns/cits LMWH [95% ticamības intervāls]
VTE recidīvs	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Liela asiņošana	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Neliela asiņošana	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Letālie gadījumi	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Tālāk ir sniegts pārskats par pacientu, kuri ir pabeiguši 6 mēnešu ārstēšanas kursu, rezultātiem katrā ārstēšanas shēmā, kas izmantota RIETECAT pētījumā:

Tabula. 6 mēnešu rezultāti pacientiem, kuri pabeidza 6 mēnešu ārstēšanas kursu dažādās shēmās

Rezultāts N (%) (95% TI)	Enoksap arīns visās shēmās	Enoksaparīns visās shēmās					ES atļauti LMWH
		Enoksap arīns 1x dienā	Enoksap arīns 2x dienā	Enoksa parīns 2x-1x dienā	Enoksap arīns 1x- 2x dienā	Enoksap arīns Vairāk nekā viena maiņa	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE recidīvs	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%)
Liela asiņošana (letāla un bez letāla iznākuma)	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%)
Neliela asiņošana ar klīnisku nozīmi	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%)
Nāve jebkādu	666 (46.5%)	175 (39.4%)	323 (61.1%)	146 (36.0%)	6 (42.9%)	16 (41.0%)	157 (36.7%)

iemeslu dēļ	(43.9%-49.1%)	(34.9%-44.0%)	(56.9%-65.2%)	(31.3%-40.6%)	(13.2%-72.5%)	(24.9%-57.2%)	(32.1%-41.3%)
Letāla PE vai ar asiņošanu saistīta nāve	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 dati ar 95% TI							

Nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 3171 pacients, kas bija iesaistīts pētījumā nestabilas stenokardijas vai miokarda infarkta bez Q zoba akūtajā fāzē, tika randomizēti, lai kopā ar acetilsalicilskābi (no 100 līdz 325 mg dienā) saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli devā 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām, vai nefrakcionētu heparīnu intravenozi ik pēc 12 stundām, pielāgojot terapiju atkarībā no aPTL. Pacientiem vajadzēja būt ārstētiem slimnīcā vismaz 2 un ne vairāk kā 8 dienas līdz klīniskā stāvokļa stabilizēšanai, revaskularizācijas procedūrām vai izrakstīšanai no slimnīcas. Pacienti bija jānovēro līdz 30 dienu garumā. Salīdzinot ar heparīnu, enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja kombinēto stenokardijas, miokarda infarkta un nāves sastopamību: 14. dienā tas bija samazinājies no 19,8 līdz 16,6% (relatīvā riska samazinājums par 16,2%). Šāds kombinētās sastopamības samazinājums bija saglabājies arī pēc 30 dienām (no 23,3 līdz 19,8%; relatīvā riska samazinājums par 15%).

Nebija būtisku atšķirību, vērtējot būtisku asiņošanu, lai gan asiņošana subkutānās injekcijas vietā bija biežāka.

Akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 20 479 pacienti ar STEMI, kas bija piemēroti fibrinolītiskās terapijas saņemšanai, tika randomizēti, lai saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli vienā 3000 SV (30 mg) intravenozā bolus injekcijā apvienojumā ar 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutānu devu, pēc tam ik pēc 12 stundām ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutānas injekcijas veidā, vai intravenozi nefrakcionētu heparīnu, kas pielāgots aPTL, 48 stundu garumā. Visi pacienti vismaz 30 dienu garumā tika ārstēti arī ar acetilsalicilskābi. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem no 75 gadu vecuma enoksaparīna nātrija sāls dozēšanas stratēģija tika pielāgota. Enoksaparīna nātrija sāls subkutānas injekcijas veica līdz pacienta izrakstīšanai no slimnīcas vai maksimāli astoņu dienu garumā (kas ir agrāk).

4716 pacientiem veica perkutānu koronāro intervenci ar antitrombotisku terapiju, lietojot maskētas pētāmās zāles. Tāpēc enoksaparīna nātrija sāls grupas pacientiem PCI veica, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (nemainot zāles) un izmantojot iepriekšējos pētījumos aprobēto shēmu, tas ir, nelietojot papildu devas, ja pēdējā subkutānās ievadīšanas reize bijusi mazāk nekā 8 stundas pirms balona piepūšanas, vai intravenozas bolus injekcijas veidā ievadot 30 SV/kg (0,3 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls, ja pēdējā subkutānās ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas. Enoksaparīna nātrija sāls, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, būtiski samazināja primārā mērķa kritēriju, kas bija kombinēts un ietvēra nāvi jebkāda cēloņa dēļ vai atkārtotu miokarda infarktu pirmo 30 dienu laikā pēc randomizācijas, sastopamību [9,9 procenti enoksaparīna nātrija sāls grupā un 12,0 procenti nefrakcionētā heparīna grupā]; relatīvā riska samazinājums bija 17 procenti ($p<0,001$). Ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli priekšrocības, par ko liecina vairāki efektivitātes raksturlielumi, parādījās pēc 48 stundām, kad bija vērojama atkārtota miokarda infarkta relatīvā riska samazināšanās par 35%, salīdzinot ar nefrakcionētā heparīna terapiju ($p<0,001$).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primāro mērķa kritēriju bija nemainīga visās nozīmīgākajās apakšgrupās, arī dalot pacientus pēc vecuma, dzimuma, infarkta lokalizācijas, diabēta anamnēzē, iepriekš bijuša miokarda infarkta, lietotā fibrinolītiskā līdzekļa veida un laika līdz ārstēšanai ar pētāmajām zālēm.

Ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, bija būtiska terapeitiska priekšrocība pacientiem, kuriem 30 dienu laikā pēc randomizācijas veica perkutānu koronāro intervenci (relatīvā riska samazinājums par 23 procentiem), vai pacientiem, kuri saņēma terapeitisku ārstēšanu (relatīvā riska samazinājums par 15 procentiem, attiecībā uz mijiedarbību $p=0,27$).

30 dienu saliktais mērķa kritērijs, kas ietvēra nāvi, atkārtotu miokarda infarktu vai intrakraniālu asiņošanu (tīrā klīniskā ieguvuma raksturlielums) enoksaparīna nātrija sāls grupā radās būtiski retāk

(10,1%; $p < 0,0001$) nekā heparīna grupā (12,2%), kas atbilst relatīvā riska samazinājumam par 17% par labu ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli.

Būtiskas asiņošanas sastopamība pēc 30 dienām enoksaparīna nātrija sāls grupā bija būtiski lielāka (2,1%; $p < 0,0001$) nekā heparīna grupā (1,4%). Enoksaparīna nātrija sāls grupā bija lielāka gastrointestinālas asiņošanas sastopamība (0,5%) nekā heparīna grupā (0,1%), bet intrakraniālas asiņošanas sastopamība abās grupās bija līdzīga (0,8% enoksaparīna nātrija sāls grupā un 0,7% heparīna grupā).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primārajiem vērtētajiem raksturlielumiem, kas tika novērota pirmo 30 dienu laikā, saglabājās 12 mēnešus ilgā novērošanas periodā.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz literatūras datiem, enoksaparīna nātrija sāls lietošana 4000 SV (40 mg) devā pacientiem ar cirozi (B-C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir droša un efektīvi novērš portālo vēnu trombozi. Jāņem vērā, ka literatūras pētījumiem var būt ierobežojumi. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, jo šiem pacientiem ir palielināta asiņošanas iespējamība (skatīt 4.4. apakšpunktu), un oficiāli devas noteikšanas pētījumi pacientiem ar cirozi (A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav veikti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārējais raksturojums

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskie raksturlielumi pētīti galvenokārt attiecībā uz plazmas anti-Xa aktivitātes laiku un arī attiecībā uz anti-IIa aktivitāti, lietojot ieteikto devu, pēc vienreizējas un atkārtotas subkutānas ievadīšanas un pēc vienreizējas intravenozas ievadīšanas. Kvantitatīvi anti-Xa un anti-IIa farmakokinētisko aktivitāti noteica, izmantojot validētas amidolītiskās metodes.

Uzsūkšanās

Enoksaparīna nātrija sāls absolūtā biopieejamība pēc subkutānas injekcijas, ņemot vērā anti-Xa aktivitāti, ir tuvu 100%.

Var izmantot atšķirīgas devas un zāļu formas, kā arī dozēšanas shēmas.

Vidējā maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā vērojama 3 līdz 5 stundas pēc subkutānas injekcijas un atbilst aptuveni 0,2, 0,4, 1,0 un 1,3 anti-Xa SV/ml pēc tam, kad vienreizējas subkutānas injekcijas veidā ievadīta attiecīgi 2000 SV, 4000 SV, 100 SV/kg vai 150 SV/kg deva (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg vai 1,5 mg/kg).

3000 SV (30 mg) intravenoza *bolus* injekcija, pēc kuras tūlīt sāka lietot 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām, izraisīja sākotnējo maksimālo anti-Xa aktivitātes līmeni 1,16 SV/ml ($n=16$) un vidējo iedarbību, kas atbilst 88% no iedarbības līdzsvara koncentrācijā. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā ārstēšanas dienā.

Pēc 4000 SV (40 mg) atkārtotas subkutānas ievadīšanas vienreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem vienreiz dienā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā dienā, un vidējā iedarbība ir par aptuveni 15% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas. Pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas subkutānas ievadīšanas divreiz dienā līdzsvara fāze tiek sasniegta laikā no 3. līdz 4. dienai, un vidējā iedarbība ir aptuveni par 65% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas lietošanas, bet vidējā maksimālā un zemākā anti-Xa aktivitāte ir attiecīgi aptuveni 1,2 un 0,52 SV/ml.

Injekcijas tilpums un devas koncentrācija 100-200 mg/ml robežās neietekmē farmakokinētiskos raksturlielumus veseliem brīvprātīgajiem.

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika ieteicamo devu diapazonā šķiet lineāra.

Mainība vienam pacientiem un starp pacientiem ir zema. Pēc atkārtotas subkutānas ievadīšanas zāles neuzkrājas.

Anti-IIa aktivitāte plazmā pēc subkutānas ievadīšanas ir aptuveni desmit reižu mazāka nekā anti-Xa aktivitāte. Vidējo maksimālo anti-IIa aktivitāti novēro aptuveni 3 - 4 stundas pēc subkutānas injekcijas, un pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas divreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas vienreiz dienā tā ir attiecīgi 0,13 SV/ml un 0,19 SV/ml.

Izkliede

Enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitātes izklijes tilpums ir aptuveni 4,3 litri, un tas ir gandrīz tāds pats kā asiņu tilpums.

Biotransformācija

Enoksaparīna nātrija sāls galvenokārt metabolizējas aknās, desulfurējoties un/vai depolimerizējoties līdz savienojumiem ar mazāku molmasu un daudz mazāku bioloģisko aktivitāti.

Eliminācija

Enoksaparīna nātrija sāls irviela, kurai raksturīgs zems klīrenss: vidējais anti-Xa plazmas klīrenss pēc 6 stundas ilgas intravenozas infūzijas, kurā ievadīta deva 150 SV/kg (1,5 mg/kg), ir 0,74 l/h.

Eliminācija notiek vienā fāzē, un eliminācijas pusperiods pēc vienas subkutānas devas ir aptuveni 5 stundas, bet pēc atkārtotām subkutānām devām tas ir aptuveni līdz 7 stundām.

Aktīvo fragmentu renālais klīrenss veido aptuveni 10% no ievadītās devas, bet kopējā aktīvo un neaktīvo fragmentu izvadīšana caur nierēm — 40% no devas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, enoksaparīna nātrija sāls kinētikas raksturlielumi gados vecākiem cilvēkiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem cilvēkiem neatšķiras, ja vien ir normāli nieru darbības rādītāji. Tomēr, tā kā ir zināms, ka līdz ar vecumu pavājinās nieru darbība, gados vecākiem pacientiem var būt samazināta enoksaparīna nātrija sāls eliminācija (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar progresējušu cirozi, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā, lielāks aknu darbības traucējumu smagums (vērtējot pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bija saistīts ar mazāku maksimālo anti-Xa aktivitāti. Šāds samazinājums galvenokārt bija saistīts ar samazinātu ATIII koncentrāciju, kas rodas sekundāri samazinātai ATIII sintēzei pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Līdzsvara koncentrācijā novērota lineāra sakarība starp anti-Xa plazmas klīrensu un kreatinīna klīrensu, kas liecina par samazinātu enoksaparīna nātrija sāls klīrensu pacientiem ar pavājinātu nieru darbību. Anti-Xa aktivitāte, par ko liecina zemlīknes laukums (AUC), līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas subkutānas ievadīšanas vieglu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 30–50 ml) ir nedaudz palielināta. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) AUC līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas subkutānas ievadīšanas ir būtiski — vidēji par 65% — lielāks (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Hemodialīze

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika pēc vienreizējas 25 SV, 50 SV vai 100 SV/kg devas intravenozas ievadīšanas (0,25, 0,50 vai 1,0 mg/kg) izrādījās līdzīga kā kontroles populācijā, lai gan AUC bija divreiz lielāks nekā kontroles grupā.

Ķermeņa masa

Pēc atkārtotas subkutānas ievadīšanas 150 SV/kg (1,5 mg/kg) devā anti-Xa aktivitātes vidējais AUC līdzsvara koncentrācijā veseliem brīvprātīgajiem ar aptaukošanos (KMI 30-48 kg/m²) ir nedaudz lielāks nekā kontroles grupas dalībniekiem, kuriem nav aptaukošanās, taču maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā nav palielināta. Pacienti ar aptaukošanos ir mazāks ķermeņa masai pielāgotais klīrenss, ievadot subkutāni

Kad devas tika ievadītas, nekoriģējot pēc ķermeņa masas, atklājās, ka pēc vienas subkutāni ievadītas 4000 SV (40 mg) devas anti-Xa iedarbība sievietēm ar nelielu svaru (<45 kg) ir par 52% spēcīgāka, bet vīriešiem ar nelielu svaru (<57 kg) — par 27% spēcīgāka nekā kontroles grupas personām ar normālu ķermeņa masu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Lietojot vienlaicīgi, nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp enoksaparīna nātrija sāli un trombolītiskajiem līdzekļiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Izņemot enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta iedarbību, citas nelabvēlīgas reakcijas, lietojot 15 mg/kg dienā 13 nedēļas ilgos subkutānās toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem un 10 mg/kg dienā 26 nedēļas ilgos subkutānās un intravenozās toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem, nekonstatēja.

In vitro pārbaudēs, tai skaitā Eimsa testā un peļu limfomas šūnu mutāciju veicināšanas testā, enoksaparīna nātrija sālij nav konstatēta mutagēna aktivitāte; *in vitro* pārbaudēs, veicot cilvēka limfocītu hromosomu aberāciju testu, un *in vivo* pārbaudēs, veicot žurku kaulu smadzeņu hromosomu aberāciju testu, šīm zālēm nav konstatēta klastogēna aktivitāte.

Grūsnām žurku un trušu matītēm veiktajos pētījumos, lietojot subkutānas enoksaparīna nātrija sāls devas līdz 30 mg/kg dienā, nekonstatēja pierādījumus par teratogēnu ietekmi vai fetotoksicitāti. Konstatēts, ka enoksaparīna nātrija sāls neietekmē žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti vai reproduktivitāti, subkutāni ievadot līdz 20 mg/kg lielas dienas devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Benzilspirts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

s.c. injekcija

Nedrīkst jaukt ar citām zālēm.

i.v (bolus) injekcija (tikai akūta STEMI indikācijai)

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc pirmās atvēršanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 28 dienas 25 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa pēc atvēršanas zāles var uzglabāt ne ilgāk par 28 dienām temperatūrā līdz 25 °C. Par atšķirīgu uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozes šķīdumu injekcijām.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 8 stundas 25 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma iespējamību, zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanu laiku un uzglabāšanas apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

3 ml šķīduma caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases stikla flakonā, kas noslēgts ar gumijas aizbāzni injekcijām un baltu alumīnija-plastmasas vāciņu, kartona kastītē.

Iepakojumos pa 1 flakonam ar 3 ml.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Enoksaparīna nātrija sāli var droši ievadīt kopā ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1132/071

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 15/09/2016

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 26/08/2021

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 50 000 SV (500 mg)/5 ml šķīdums injekcijām daudzdevu konteinerā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur enoksaparīna nātrija sāli (*enoxaparinum natricum*) ar 50 000 SV anti-Xa aktivitātes (atbilst 500 mg) 5,0 ml ūdens injekcijām.

Katrs ml satur 10 000 SV (100 mg) enoksaparīna nātrija sāls.

Enoksaparīna nātrija sāls ir bioloģiskas izcelsmes viela, ko iegūst no cūku zarnu gļotādas iegūta heparīna benzilestera sārmainās depolimerizācijas ceļā.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Benzilspirts (75 mg 5,0 ml)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, bezkrāsains līdz bāli dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Inhixa indicēts pieaugušajiem:

- Venozas trombembolijas profilaksei vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem veic ortopēdiskas vai vispārējas ķirurģiskās operācijas, tai skaitā ļaundabīgo audzēju ķirurģiskās operācijas.
- Venozas trombembolijas profilaksei terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību (piem., akūtu sirds mazspēju, elpošanas nepietiekamību, smagām infekcijām vai reimatiskām slimībām) un ierobežotām pārvietošanās spējām, kuriem ir palielināts venozas trombembolijas (VTE) risks.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšanai, izņemot PE, kad varētu būt nepieciešama trombolītiska terapija vai ķirurģiska ārstēšana.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstošai ārstēšanai un recidīvu profilaksei pacientiem ar aktīvu vēzi.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.
- Akūts koronārais sindroms:
 - nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (*Non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) ārstēšanai kombinācijā ar perorāli lietojamu acetilsalicilskābi;
 - akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) ārstēšanai, tai skaitā pacientiem, kuriem nepieciešama medicīniska funkciju regulācija, vai sekojošas perkutānas koronārās intervences (*percutaneous coronary intervention*, PCI) gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Venozas trombembolijas profilakse vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem

Individuālo trombembolijas risku pacientiem var noteikt, izmantojot validētu riska stratificēšanas modeli.

- Pacientiem ar vidēju trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 2000 SV (20 mg) vienu reizi dienā subkutānas injekcijas veidā. Vidēja riska ķirurģisku operāciju gadījumā pierādīts, ka pirmsoperācijas periodā sāktā enoksaparīna nātrija sāls lietošana (2 stundas pirms ķirurģiskas operācijas) 2000 SV (20 mg) devā ir efektīva un droša.
- Vidēja riska pacientiem enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina vismaz 7-10 dienas neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Profilakse jāturpina, līdz pacientam vairs nav būtiski samazināts kustīgums.
- Pacientiem ar augstu trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā subkutānas injekcijas veidā; terapiju vēlams sākt 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas. Ja enoksaparīna nātrija sāls profilaktisku lietošanu nepieciešams sākt agrāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas (piem., augsta riska grupas pacientiem, kuri gaida uz atliktu ortopēdisku ķirurģisko operāciju), pēdējā injekcija jāievada ne vēlāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas, un šo zāļu lietošana jāatsāk 12 stundas pēc operācijas.
 - Pacientiem, kuriem veic apjomīgas ortopēdiskas ķirurģiskās operācijas, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 5 nedēļu garumā.
 - Pacientiem ar augstu venozas trombembolijas (VTE) risku, kuriem veic vēdera dobuma vai iegurņa ķirurģisku operāciju ļaundabīga audzēja dēļ, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 4 nedēļu garumā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem

Enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā subkutānas injekcijas veidā.

Enoksaparīna nātrija sāls lietošanu ordinē vismaz uz 6 līdz 14 dienām neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Ieguvums no ārstēšanas, kuras ilgums pārsniedz 14 dienas, nav pierādīts.

DzVT un PE ārstēšana

Enoksaparīna nātrija sāli var ievadīt subkutāni, vai nu vienu reizi dienā injicējot 150 SV/kg (1,5 mg/kg), vai divas reizes dienā injicējot pa 100 SV/kg (1 mg/kg).

Shēma jāizvēlas ārstam, pamatojoties uz individuālu novērtējumu un ņemot vērā arī trombembolijas riska un asiņošanas riska novērtējumu. Shēma, kad lieto 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienu reizi dienā, jāizmanto pacientiem bez komplikācijām un ar zemu VTE atkārtotās risku. Shēma, kad lieto 100 SV/kg (1 mg/kg) divas reizes dienā, jāizmanto visiem pārējiem pacientiem, piemēram, pacientiem, kuriem ir aptaukošanās, simptomātiska PE, vēzis, atkārtota VTE vai proksimāla (*vena iliaca*) tromboze.

Ārstēšanu ar enoksaparīna nātrija sāli ordinē vidēji uz 10 dienām. Kad tas ir atbilstoši, jāsāk perorālo antikoagulantu terapija (skatīt “Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli uz perorālajiem antikoagulantiem” 4.2. apakšpunkta beigās).

Veicot dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstošu ārstēšanu un recidīvu profilaksi pacientiem ar aktīvu vēzi, ārstiem ir rūpīgi jāizvērtē pacienta individuālais trombembolijas un asiņošanas risks.

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg), ko ievada divas reizes dienā subkutānas injekcijas veidā 5 līdz 10 dienas, kam seko 150 SV/kg (1,5 mg/kg) reizi dienā subkutānas injekcijas veidā līdz 6 mēnešiem. Nepārtrauktas antikoagulantu terapijas ieguvums ir atkārtoti jāizvērtē pēc 6 mēnešu ilga ārstēšanas perioda.

Trombu veidošanās profilakse hemodialīzes laikā

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls.

Pacientiem ar augstu asiņošanas risku deva jāsamazina līdz 50 SV/kg (0,5 mg/kg), ja ir pieeja diviem asinsvadiem, vai līdz 75 SV/kg (0,75 mg/kg), ja ir pieeja vienam asinsvadam.

Hemodialīzes laikā enoksaparīna nātrija sāls jāievada arteriālās līnijas kontūrā dialīzes sesijas sākumā. Šādai devai parasti ir pietiekams efekts 4 stundu sesijai, tomēr, ja konstatē fibrīna gredzenus, piemēram, pēc ilgākas sesijas nekā parasti, var lietot papildu devu no 50 SV līdz 100 SV/kg (no 0,5 līdz 1 mg/kg).

Dati par pacientiem, kuriem enoksaparīna nātrija sāli lieto profilaksei vai ārstēšanai un hemodialīzes sesiju laikā, nav pieejami.

Akūts koronārais sindroms: nestabils stenokardijas un NSTEMI ārstēšana un akūta STEMI ārstēšana

- Nestabils stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām subkutānas injekcijas veidā kombinācijā ar antiagregantu. Terapijas ilgumam jābūt vismaz 2 dienas, un tā jāturpina, līdz klīniskais stāvoklis stabilizējies. Parasti ārstēšanas ilgums ir no 2 līdz 8 dienām.
- Neatkarīgi no ārstēšanas stratēģijas visiem pacientiem, kuriem nav kontrindikāciju, ieteicams lietot acetilsalicilskābi sākotnējā perorālajā piesātinošajā devā 150–300 mg (pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši acetilsalicilskābi) un uzturošajā devā 75–325 mg dienā ilgtermiņā.
- Akūta STEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza bolus deva 3000 SV (30 mg) plus 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāna deva, pēc tam ik pēc 12 stundām subkutāni ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg; katrā no pirmajām divām subkutānām devām maksimāli 10 000 SV (100 mg)). Ja vien nav kontrindikāciju, vienlaicīgi jālieto atbilstoša antiagregantu terapija, piemēram, acetilsalicilskābe perorāli (no 75 mg līdz 325 mg vienu reizi dienā). Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 8 dienas vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas atkarībā no tā, kas notiek agrāk. Lietojot kopā ar trombolītisku līdzekli (fibrīnspecifisku vai nefibrīnspecifisku), enoksaparīna nātrija sāls jālieto 15 minūtes pirms un 30 minūtes pēc fibrinolītiskās terapijas sākuma.
 - Informāciju par devu pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi, skatīt sadaļā “Gados vecāki cilvēki”.
 - Ja pacientiem, kuriem veic PKI, pēdējā subkutānā enoksaparīna nātrija sāls deva ievadīta mazāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, papildu devas nav nepieciešamas. Ja pēdējā subkutānā deva ievadīta vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, jāievada enoksaparīna nātrija sāls intravenoza bolus deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg).

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte pediatrikajā populācijā nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki

Nevienas indikācijas gadījumā, izņemot STEMI, gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāsamazina, ja vien nav nieru darbības traucējumu (skatīt tālāk sadaļu “Nieru darbības traucējumi” un

4.4. apakšpunktu).

Akūta STEMI ārstēšanai gados vecākiem pacientiem no ≥ 75 gadu vecuma nedrīkst izmantot sākotnēju intravenozu bolus devu. Jāsāk ar 75 SV/kg (0,75 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām (maksimāli 7500 SV (75 mg) katrā no tikai pirmajām divām subkutānām devām, pēc tam pārējās lietošanas reizēs lietojot pa 75 SV/kg (0,75 mg/kg) subkutāni). Informāciju par devu gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem skatīt turpmāk zem virsraksta “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Pieejamie dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu), un šiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)

Smagi nieru darbības traucējumi

Enoksaparīna nātrija sāļi nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Devu tabula pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [15-30] ml/min):

Indikācija	Dozēšanas shēma
Venozas trombembolijas profilakse	2000 SV (20 mg) subkutāni reizi dienā
DzVT un PE ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni reizi dienā
Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni reizi dienā
Akūta STEMI ārstēšana (pacientiem vecumā līdz 75 gadiem)	1 x 3000 SV (30 mg) intravenoza <i>bolus</i> injekcija plus 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni ik pēc 24 stundām
Akūta STEMI ārstēšana (pacientiem pēc 75 gadu vecuma)	Bez sākotnējas intravenozas <i>bolus</i> injekcijas, 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni ik pēc 24 stundām

Ieteicamie devas pielāgojumi neattiecas uz hemodialīzes indikāciju.

Vidēji smagi un viegli nieru darbības traucējumi

Lai gan nav ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min), ieteicama rūpīga klīniska novērošana.

Inhixa daudzdevu flakons satur benzilspirtu, un to nedrīkst lietot jaundzimušajiem un priekšlaikus dzimušiem bērniem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Inhixa nav indicēts intramuskulārai lietošanai, tādēļ to nedrīkst ievadīt šādā veidā.

Venozas trombembolijas profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas, DzVT un PE ārstēšanai, ilgstošai DzVT un PE ārstēšanai pacientiem ar aktīvu vēzi, nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāļi jāievada subkutānu injekciju veidā.

- Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu intravenozu *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko subkutāna injekcija.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā ieteicams ievadīt, izmantojot dialīzes kontūra arteriālo līniju.

Izmantojot vairākdevu flakonus, ieteicams izmantot tuberkulīna vai ekvivalentu šļirci, lai nodrošinātu atbilstošu zāļu tilpuma paņemšanu.

S.c. injekcijas tehnika

Injekciju vēlams veikt, pacientam atrodoties guļus stāvoklī. Enoksaparīna nātrija sāļi ievada dziļas s.c. injekcijas veidā.

Izmantojot pilnšļirces, pirms injekcijas no šļirces nedrīkst izspiest gaisa pūslīti, lai izvairītos no zāļu zuduma. Ja, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, jāpielāgo injicējamais zāļu daudzums, jāizmanto graduētās pilnšļirces, lai sasniegtu vajadzīgo tilpumu, pirms injekcijas likvidējot lieko daudzumu. Dažos gadījumos precīza deva nav iespējama šļirces mēriedaļu dēļ, un tādā gadījumā tilpums jānoapaļo līdz tuvākajai iedaļai.

Zāles pārmaiņus jāievada anterolaterāli vai posterolaterāli vēdera sienā kreisajā un labajā pusē.

Adata visā garumā vertikāli jāievada ādas krokā, kas tiek saudzīgi turēta starp īkšķi un rādītājpirkstu. Ādas kroku nedrīkst atlaist, kamēr injekcija nav pabeigta. Pēc ievadīšanas injekcijas vietu nedrīkst berzēt.

I.v. (bolus) injekcija (tikai akūta STEMI indikācijai)

Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu intravenozu *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko subkutāna injekcija.

Intravenozajai injekcijai var izmantot vai nu daudzdevu flakonu, vai pilnšļirci.

Enoksaparīna nātrija sāls jāievada caur intravenozo līniju. To nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm. Lai izvairītos no enoksaparīna nātrija sāls iespējamās sajaukšanas ar citām zālēm, intravenozā pieeja pirms un pēc enoksaparīna nātrija sāls intravenozas *bolus* ievadīšanas jāizskalo ar pietiekamu daudzumu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma infūzijām vai 5% glikozes ūdens šķīduma injekcijām, lai attīrītu zāļu ievadīšanas pieslēgvietu. Enoksaparīna nātrija sāli drīkst droši ievadīt kopā ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām.

Sākotnējā 3000 SV (30 mg) bolus injekcija

Sākotnējai 3000 SV (30 mg) *bolus* injekcijai, izmantojot graduētu enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirci, liekais šķidrums ir jāizvada, lai šļircē paliktu tikai 3000 SV (30 mg). 3000 SV (30 mg) devu tad var ievadīt tieši intravenozajā līnijā.

Papildu bolus injekcija PCI gadījumā, kad pēdējā subkutānās ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas

Pacientiem, kuriem veic PCI, jāievada papildu intravenozā *bolus* deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg), ja pēdējā subkutānās ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Lai precīzi injicētu nelielu šķidruma tilpumu, zāles ieteicams atšķaidīt līdz 300 SV/mL (3 mg/ml).

Lai iegūtu šķīdumu ar koncentrāciju 300 SV/ml (3 mg/ml), izmantojot 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirci, ieteicams lietot 50 ml infūziju maisu (t.i., izmantojot vai nu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām, vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām), jārikojas šādi: ar šļirci jāpaņem no infūziju maisa 30 ml un šis šķidrums jālikvidē. Pie maisā atlikušajiem 20 ml jāinjicē viss 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirces saturs. Uzmanīgi jā sajauc maisa saturs. Ar šļirci jāpaņem nepieciešamais atšķaidītā šķīduma daudzums ievadīšanai intravenozajā līnijā.

Pēc atšķaidīšanas injicējamo tilpumu var aprēķināt, izmantojot formulu [atšķaidītā šķīduma tilpums (ml) = pacienta ķermeņa masa (kg) x 0,1] vai izmantojot tālāk doto tabulu. Atšķaidījumu ieteicams sagatavot tieši pirms lietošanas.

Caur intravenozo līniju injicējamais tilpums pēc atšķaidīšanas ar koncentrāciju 300 SV (3 mg)/ml

Ķermeņa masa	Nepieciešamā deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg)		Injicējamais tilpums pēc atšķaidīšanas līdz galīgajai koncentrācijai 300 SV (3 mg)/ml
[kg]	SV	[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 arteriālajā līnijā

Zāles ievada caur dialīzes kontūra arteriālo līniju trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un perorālajiem antikoagulantiem

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un K vitamīna antagonistiem (KVA)

Klīniskā novērošana un laboratoriskie izmeklējumi [protrombīna laiks, ko izsaka kā starptautisko standartizēto koeficientu (*International Normalised Ratio*, INR)] jāintensificē, lai monitorētu KVA efektu.

Tā kā paiet laiks, pirms tiek sasniegts KVA maksimālais efekts, enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina, lietojot konstantu devu, kamēr vien tas ir nepieciešams, lai INR divās secīgās pārbaudēs paliktu attiecīgajai indikācijai vēlamajā terapeitiskajā diapazonā.

Pacientiem, kuri lieto KVA, KVA lietošana jāpārtrauc, un pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jālieto, kad INR vērtība ir nokritusies zem terapeitiskā diapazona.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un tiešas darbības perorālajiem antikoagulantiem (direct oral anticoagulants, DOAC)

Pacientiem, kuri lieto enoksaparīna nātrija sāli, enoksaparīna nātrija sāls lietošana jāpārtrauc un jāsāk lietot DOAC 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jālieto nākamā plānotā enoksaparīna nātrija sāls deva, vai saskaņā ar DOAC lietošanas norādījumiem.

Pacientiem, kuri lieto DOAC, pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jāievada laikā, kad būtu jālieto nākamā DOAC deva.

Lietošana spinālās/epidurālās anestēzijas vai lumbālās punkcijas apstākļos

Ja ārsts pieņem lēmumu veikt antikoagulāciju epidurālās vai spinālās anestēzijas vai analgēzijas vai lumbālās punkcijas kontekstā, neiraksiālu hematomu riska dēļ nepieciešama rūpīga neiroloģiskā novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- *Profilaktiskās devās*

Starp pēdējo profilaktiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 12 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara.

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida vismaz 12 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 24 stundām.

Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) lietošanas sākšana 2 stundu laikā pirms operācijas nav savietojama ar neiraksiālu anestēziju.

- *Terapeitiskās devās*

Starp pēdējo terapeitiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 24 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida 24 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 48 stundām.

Pacienti, kuriem šīs zāles lieto divreiz dienā (t.i., 75 SV/kg (0,75 mg/kg) divreiz dienā vai 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā), jāizlaiž enoksaparīna nātrija sāls otrā deva, lai tiktu nodrošināts pietiekams laiks pirms katetra ievietošanas vai izņemšanas.

Šajos laika punktos jānosaka anti-Xa koncentrācija, un šāda nogaidīšana negarantē izvairīšanos no neiraksiālas hematomas.

Līdzīgi jāapsver iespēja nelietot enoksaparīna nātrija sāli vismaz 4 stundas pēc spinālas vai epidurālās punkcijas vai pēc katetra izņemšanas. Nogaidīšanai jābūt balstītai uz ieguvuma un riska novērtējumu, ņemot vērā gan trombozes risku, gan asiņošanas risku procedūras un pacienta riska faktoru kontekstā.

4.3. Kontrindikācijas

Enoksaparīna nātrija sāls ir kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret enoksaparīna nātrija sāli, heparīnu vai tā atvasinājumiem, tai skaitā citiem mazmolekulārajiem heparīniem (*low molecular weight heparins*, LMWH), benzilspirtu vai jebkuru citu no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- ar anamnēzē esošu imūnsistēmas mediētu heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT) pēdējo 100 dienu laikā vai cirkulējošu antivielu klātbūtni (skatīt arī 4.4. apakšpunktu);
- ar aktīvu klīniski nozīmīgu asiņošanu un stāvokļiem ar augstu asiņošanas risku, tai skaitā nesen pārciestu hemorāģisku insultu, gastrointestinālu čūlu, ļaundabīgu audzēju ar augstu asiņošanas risku, nesen pārciestu galvas smadzeņu, spinālu vai oftalmoloģisku operāciju, apstiprinātu barības vada vēnu varikozu vai aizdomām par to, arteriovenozām patoloģijām, asinsvadu aneirismām vai būtiskiem intraspinaliem vai intracerebrāliem asinsvadu bojājumiem;
- kuriem veic spinālu vai epidurālu anestēziju, vai lokāli-reģionālu anestēziju, kad iepriekšējo 24 stundu laikā terapijā izmantots enoksaparīna nātrija sāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zālēs esošā benzilspirta daudzuma dēļ (skatīt 6.1. apakšpunktu), enoksaparīna nātrija sāls zāļu formu vairākdevu flakonā nedrīkst lietot jaundzimušajiem un priekšlaicīgi dzimušiem (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

LMWH ir bioloģiskas izcelsmes zāles. Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārēja informācija

Enoksaparīna nātrijs sāli nedrīkst aizstāt (vienību pret vienību) ar citiem LMWH un otrādi. Šīm zālēm ir atšķirīgs ražošanas process, molmasa, specifiskā anti-Xa un anti-IIa aktivitāte, vienības, deva un klīniskā efektivitāte un drošums. Tas izraisa farmakokinētikas un ar to saistītās bioloģiskās aktivitātes (piemēram, antitrombīna aktivitātes un mijiedarbības ar trombocītiem) atšķirības. Tādēļ nepieciešama īpaša vērība un norādījumu ievērošana par katru konkrēto zāļu lietošanu.

HIT anamnēzē (>100 dienu)

Enoksaparīna nātrijs sāls lietošana pacientiem, kuriem anamnēzē pēdējo 100 dienu laikā ir imūnsistēmas mediāta HIT, vai cirkulējošu antivielu klātbūtnē, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Cirkulējošas antivielas var saglabāties vairākus gadus.

Enoksaparīna nātrijs sāls īpaši piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē (>100 dienu) ir heparīna inducēta trombocitopēnija bez cirkulējošām antivielām. Lēmums lietot enoksaparīna nātrijs sāli tādā gadījumā pieņemams tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas un pēc tam, kad izvērtētas iespējas izmantot alternatīvu terapiju bez heparīna (piemēram, danaparoīda nātrijs sāli vai lepirudīnu).

Trombocītu skaita uzraudzība

Pacientiem, kuriem trombocītu skaits ir mazāks par 80 G/l, ārstēšanu ar antikoagulantiem var apsvērt tikai individuāli, un ir ieteicama rūpīga uzraudzība.

Antivielu mediātas HIT risks pastāv, arī lietojot LMWH. Ja rodas trombocitopēnija, tas parasti notiek laikā starp 5. un 21. dienu pēc enoksaparīna nātrijs sāls terapijas uzsākšanas.

Lielāks HIT risks ir pacientiem pēc ķirurģiskām operācijām, galvenokārt pēc kardioķirurģiskām operācijām, un pacientiem, kuriem ir vēzis.

Tādēļ pirms enoksaparīna nātrijs sāls terapijas sākšanas un pēc tam regulāri ārstēšanas laikā ieteicams noteikt trombocītu skaitu.

Ja ir klīniski simptomi, kas liecina par HIT (jebkāda jauna arteriālas un/vai venozas trombembolijas epizode, jebkāds sāpīgs ādas bojājums injekcijas vietā, jebkādas alerģiskas vai anafilaktoīdas reakcijas uz ārstēšanu), jānosaka trombocītu skaits. Pacientiem jābūt informētiem, ka var rasties šādi simptomi un ka tādā gadījumā viņiem jāinformē primārās aprūpes ārsts.

Praksē, ja novēro un apstiprina nozīmīgu trombocītu skaita samazināšanos (par 30 līdz 50% no sākotnējās vērtības), enoksaparīna nātrijs sāls lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jāsāk lietot cita antikoagulanta terapija, kas nav heparīns.

Asiņošana

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, iespējama asiņošana jebkurā vietā. Ja rodas asiņošana, jānosaka asiņošanas vieta un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Enoksaparīna nātrijs sāls, tāpat kā jebkura cita antikoagulanta terapija, piesardzīgi jālieto, ja ir palielināta asiņošanas iespējamība, piemēram, šādos gadījumos:

- hemostāzes traucējumi;
- peptiska čūla anamnēzē;
- nesen pārciests išēmisks insults;
- smaga arteriālā hipertensija;
- nesen pārciesta diabētiskā retinopātija;
- neiroloģiska vai oftalmoloģiska operācija;
- lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laboratoriskās analīzes

Lietojot devas, kas paredzētas venozas trombembolijas profilaksei, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē asiņošanas laiku un vispārējos asinsreces testus, kā arī trombocītu agregāciju vai fibrinogēna saistīšanos pie trombocītiem.

Lietojot lielākas devas, var palielināties aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTL) un aktivētais recēšanas laiks (ARL). aPTL un ARL palielināšanās lineāri nekorelē ar pieaugošo enoksaparīna nātrija sāls antitrombotisko aktivitāti, tāpēc tie nav piemēroti un droši raksturlielumi enoksaparīna nātrija sāls aktivitātes kontrolei.

Spinālā/epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija

24 stundu laikā pēc terapeitisku enoksaparīna nātrija sāls devu lietošanas nedrīkst veikt spinālo/epidurālo anestēziju vai lumbālo punkciju (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Ziņots par neiraksiālas hematomas gadījumiem, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar spinālo/epidurālo anestēziju vai spinālas punkcijas procedūrām, kā rezultātā tiek panākta ilgstoša vai paliekoša paralīze. Lietojot enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā vai mazākā devā, šie notikumi ir reti. Lielāks šādu notikumu risks ir tad, ja pēcoperācijas periodā izmanto epidurālus ilgkatetrus, vienlaicīgi lieto vēl citas zāles, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), ja veic traumatisku vai atkārtotu epidurālu vai spinālu punkciju vai pacientiem, kuriem anamnēzē ir mugurkaula ķirurģiskā operācija vai mugurkaula deformācija.

Lai mazinātu iespējamo asiņošanas risku, kas rodas, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar epidurālo vai spinālo anestēziju/analģēziju, jāņem vērā enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskās īpašības (skatīt 5.2. apakšpunktu). Epidurālā katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālo punkciju vislabāk veikt tad, kad enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta efekts ir zems, tomēr precīzs laiks, kādā katram pacientam tiek sasniegts pietiekams zems antikoagulanta efekts, nav zināms. Uz pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir no 15 līdz 30 ml minūtē, attiecināmi papildu apsvērumi, jo viņiem enoksaparīna nātrija sāls no organisma izvadās lēnāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja ārsts izlemj lietot antikoagulantu epidurālās vai spinālās anestēzijas/analģēzijas vai lumbālās punkcijas laikā, nepieciešama bieža uzraudzība, lai konstatētu jebkādas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomus, piemēram, sāpes muguras viduslīnijā, jušanas un kustību traucējumus (apakšējo ekstremitāšu nejutīgums vai vājums), zarnu un/vai urīnpūšļa disfunkcija. Pacienti jābrīdina, ka nekavējoties jāziņo par jebkuru no iepriekš minētajām pazīmēm vai simptomiem. Ja ir aizdomas par spinālas hematomas pazīmēm vai simptomiem, jāsāk neatliekama diagnostika un ārstēšana, tai skaitā jāapsver muguras smadzeņu dekompresija, lai gan šāda ārstēšana var nenovērst vai nekoriģēt neiroloģiskas sekas.

Ādas nekroze/ādas asinsvadu iekaisums

Saistībā ar LMWH lietošanu ir ziņots par ādas nekrozi un ādas asinsvadu iekaisumu, un tādā gadījumā šo zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Perkutānas koronārās revaskularizācijas procedūras

Lai mazinātu asiņošanas risku pēc manipulācijām ar asinsvadiem nestabilas stenokardijas, NSTEMI un akūta STEMI ārstēšanas laikā, precīzi jāievēro ieteiktie intervāli starp enoksaparīna nātrija sāls injicētajām devām. Pēc PCI ir svarīgi panākt hemostāzi punkcijas vietā. Ja izmanto noslēgšanas ierīci, slūžu var izņemt nekavējoties. Ja izmanto manuālu kompresijas metodi, slūžu var izņemt 6 stundas pēc pēdējās intravenozās vai subkutānās enoksaparīna nātrija sāls injekcijas. Ja ārstēšana ar enoksaparīna nātrija sāli jāturpina, nākamā plānotā deva jāievada ne agrāk kā 6 līdz 8 stundas pēc slūžas izņemšanas. Jāvēro, vai procedūras vietā nav asiņošanas vai hematomas veidošanās pazīmju.

Akūts infekciozs endokardīts

Cerebrālas asiņošanas riska dēļ heparīnu parasti neiesaka lietot pacientiem ar akūtu infekciozu endokardītu. Ja tā lietošana uzskatāma par absolūti nepieciešamu, lēmums jāpieņem tikai pēc rūpīgas individuālas ieguvuma un riska izvērtēšanas.

Mehāniskas sirds vārstuļu protēzes

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Ziņots par atsevišķiem sirds vārstuļu protēžu trombozes gadījumiem pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Šo gadījumu izvērtēšanu ierobežo jaucējfaktori, tai skaitā blakusslimības, un nepietiekami klīniskie dati. Dažos no šiem gadījumiem tromboze radās grūtniecēm, un tā bija par iemeslu mātes un augļa nāvei.

Grūtnieces ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana trombu veidošanās profilaksei grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Klīniskajā pētījumā grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā) trombembolijas riska mazināšanai, 2 no 8 sievietēm izveidojās trombi, kas izraisīja vārstuļa blokādi un mātes un augļa nāvi. Ir saņemti atsevišķi pēcreģistrācijas ziņojumi par vārstuļu trombozi grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuras lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm var būt lielāks trombembolijas risks.

Gados vecāki cilvēki

Lietojot profilaktisku devu, gados vecākiem cilvēkiem nav novērota palielināta nosliece uz asiņošanu. Lietojot terapeitisku devu, gados vecākiem pacientiem (īpaši pacientiem no astoņdesmit gadu vecuma) var būt palielināts asiņošanas komplikāciju risks. Pacientiem pēc 75 gadu vecuma, kuriem ārstē STEMI, ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība, un var apsvērt devas samazināšanu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

- Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem palielinās enoksaparīna nātrija sāls ietekme, kas palielina asiņošanas risku. Šiem pacientiem ieteicams veikt rūpīgu klīnisku uzraudzību, un var apsvērt bioloģisku uzraudzību, veicot anti-Xa aktivitātes mērījumu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).
- Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15-30 ml/min) ieteicama terapeitiskās un profilaktiskās devas pielāgošana, jo ir būtiski palielināta enoksaparīna nātrija sāls ietekme (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min) nav.

Aknu darbības traucējumi

Palielinātas asiņošanas iespējamības dēļ enoksaparīna nātrija sāls piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi. Devas pielāgošana, pamatojoties uz anti-Xa līmeņa uzraudzību, pacientiem ar aknu cirozi nav uzticama un netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Neliela ķermeņa masa

Sievietēm ar nelielu ķermeņa masu (<45 kg) un vīriešiem ar nelielu ķermeņa masu (<57 kg), lietojot profilaktisku devu (nekoriģējot atbilstoši ķermeņa masai), novērota enoksaparīna nātrija sāls ietekmes pastiprināšanās, kas var radīt palielinātu asiņošanas risku. Tāpēc šādiem pacientiem ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aptaukošanos

Pacientiem ar aptaukošanos ir lielāks trombembolijas risks. Profilaktisku devu drošums un efektivitāte pacientiem ar aptaukošanos (KMI >30 kg/m²) nav pilnībā noteikta, un nav vienprātības par devu pielāgošanu. Rūpīgi jāvēro, vai šādiem pacientiem nerodas trombembolijas pazīmes un simptomi.

Hiperkaliēmija

Heparīni var nomākt aldosterona sekrēciju virsnierēs, izraisot hiperkaliēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem ar cukura diabētu, hronisku nieru mazspēju vai esošu metabolisku acidozi, kā arī pacientiem, kuri lieto zāles, par kurām zināms, ka tās palielina kālija daudzumu organismā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Regulāri jānosaka kālija koncentrācija plazmā, it īpaši riska grupas pacientiem.

Benzilspirts

Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Benzilspirta intravenoza ievadīšana ir saistīta ar nopietnām blakusparādībām un nāvi zīdaiņiem (smakšanas sindroms – *gasping syndrome*) (skatīt 4.3. apakšpunktu). Minimālais benzilspirta daudzums, kas izraisa toksicitāti, nav zināms. Benzilspirts var izraisīt toksiskas reakcijas arī zīdaiņiem un bērniem līdz 3 gadu vecumam, palielināta uzkrāšanās riska dēļ.

Benzilspirta uzkrāšanās un toksicitātes (metaboliskā acidoze) riska dēļ pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem vai grūtniecēm lielus daudzumus benzilspirta saturošas zāles ir jālieto piesardzīgi, un tikai, ja nepieciešams.

Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā ieteicamo devu diapazonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze

Par akūtu ģeneralizētu ekzantematozu pustulozi (AGEP) saistībā ar enoksaparīna lietošanu ir ziņots biežumā “nav zināmi”. Zāļu parakstīšanas brīdī pacientiem jāizstāsta par tās pazīmēm un simptomiem un jālūdz rūpīgi novērot ādas reakcijas. Ja parādās pazīmes un simptomi, kuri liecina par šādu reakciju, nekavējoties jāpārtrauc enoksaparīna lietošana un jāapsver alternatīva ārstēšanas metode (pēc vajadzības).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama:

Zāles, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas ir ieteicams pārtraukt lietot dažus līdzekļus, kas ietekmē hemostāzi, ja vien tie nav absolūti indicēti. Ja kombinācija ir indicēta, enoksaparīna nātrija sāls jālieto, nepieciešamības gadījumā nodrošinot rūpīgu klīnisko un laboratorisko uzraudzību. Tādas zāles ir, piemēram:

- sistēmiski salicilāti, acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās un NPL, tai skaitā ketorolaks;
- citi trombolītiskie līdzekļi (piemēram, alteplāze, reteplāze, streptokināze, tenekteplāze, urokināze) un antikoagulanti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība:

Šādas zāles vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli var lietot, ievērojot piesardzību:

- *Citas hemostāzi ietekmējošas zāles, piemēram:*
 - trombocītu agregācijas inhibitori, arī acetilsalicilskābe antiagreganta devā (kardioprotekcijai), klopidoģrels, tiklopidīns un glikoproteīna IIb/IIIa antagonisti, kas indicēti akūta koronārā sindroma ārstēšanai, – asiņošanas riska dēļ;
 - dekstrāns 40;
 - sistēmiskie glikokortikosteroīdi.
- *Zāles, kuras paaugstina kālija līmeni*

Zāles, kas paaugstina kālija līmeni serumā, drīkst lietot vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli, ja vien tiek nodrošināta rūpīga klīniskā un laboratoriskā uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Cilvēkiem nav pierādīts, ka enoksaparīns šķērsotu placentāro barjeru otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā. Informācija par pirmo trimestri nav pieejama.

Pētījumos ar dzīvniekiem fetotoksicitātes vai teratogenitātes pazīmes nav konstatētas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka placentu enoksaparīns šķērso minimāli. Enoksaparīna nātrija sāli grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja ārsts to uzskata par viennozīmīgi nepieciešamu.

Rūpīgi jāvēro, vai grūtniecēm, kuras lieto enoksaparīna nātrija sāli, nerodas asiņošana vai pārmērīga antikoagulācija, un viņas jābrīdina par asiņošanas risku. Kopumā dati liecina, ka nav pierādīts palielināts asiņošanas, trombocitopēnijas vai osteoporozes risks, salīdzinot ar sievietēm, kuras nav grūtnieces, izņemot risku grūtniecēm ar sirds vārstuļu protēzēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja ir plānota epidurālā anestēzija, pirms tās ieteicams atteikties no ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tā kā benzilspirts var šķērsot placentu, ieteicams lietot preparātu, kas nesatur benzilspirtu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nemainīts enoksaparīns cilvēkam izdalās krūts pienā. Žurkām laktācijas periodā enoksaparīns vai tā metabolīti pienā nonāk ļoti nelielā daudzumā.

Enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās pēc perorālas lietošanas ir maz ticama. Inhixa var lietot laktācijas periodā.

Fertilitāte

Klīnisku datu par enoksaparīna nātrija sāls ietekmi uz fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta nekāda ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enoksaparīna nātrija sāls neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Enoksaparīna nātrija sāls vērtēts vairāk kā 15 000 pacientu, kuri lietojuši enoksaparīna nātrija sāli klīniskajos pētījumos. Tie ietvēra 1776 DzVT profilakses gadījumus pēc oetopēdiskas vai vēdera dobuma operācijas pacientiem ar trombembolisku komplikāciju risku, 1169 DzVT profilakses gadījumus pacientiem ar akūtu slimību un smagiem kustību ierobežojumiem, 559 DzVT ārstēšanas gadījumus ar PE vai bez tās, 1578 nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanas gadījumus un 10 176 akūta STEMI ārstēšanas gadījumus.

Enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma šajos klīniskajos pētījumos bija atkarīga no indikācijām. Enoksaparīna nātrija sāls deva dziļo vēnu trombozes profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas vai akūti slimiem pacientiem ar ierobežotu kustību spēju bija 4000 SV (40 mg) subkutāni vienreiz dienā. Ārstējot DzVT ar PE vai bez tās, enoksaparīna nātrija sāls deva pacientiem, kuriem to lietoja, bija vai nu 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām vai 150 SV/kg (1,5 mg/kg) subkutāna deva vienreiz dienā. Klīniskajos pētījumos par nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanu deva bija 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām, bet klīniskajā pētījumā par akūta STEMI ārstēšanu enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma bija 3000 SV (30 mg) intravenoza bolus injekcija, pēc tam lietojot 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām.

Klīniskajos pētījumos biežākās ziņotās blakusparādības bija asiņošana, trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4. apakšpunktu un sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts").

Enoksaparīna drošuma profils ilgstošai DzVT un PE ārstēšanai pacientiem ar aktīvu vēzi ir līdzīgs enoksaparīna drošuma profilam DzVT un PE ārstēšanai.

Ārstējot ar enoksaparīnu, ir saņemti ziņojumi par akūtu ģeneralizētu ekzantematozu pustulozi (AGEP) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Citas klīniskajos pētījumos novērotās un pēcreģistrācijas periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības (ar * apzīmētas pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības).

Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\leq 1/10$), bieži ($\leq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\leq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\leq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži: asiņošana, hemorāģiska anēmija*, trombocitopēnija, trombocitoze

Reti: eozinofīlija*
Reti: imūnalerģiskas trombocitopēnijas ar trombozi gadījumi; dažos no tiem kā trombozes komplikācija bija orgānu infarkts vai locekļu išēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: alerģiska reakcija

Reti: anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, tai skaitā šoks*

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes*

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Reti: spināla hematoma* (vai neiraksiāla hematoma). Šo reakciju rezultātā radušies dažādas pakāpes neiroloģiski bojājumi, tai skaitā ilgstoša vai paliekoša paralīze (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: paaugstināts aknu enzīmu līmenis (galvenokārt transamināzes, kuru koncentrācija > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu)

Retāk: hepatocelulārs aknu bojājums*

Reti: holestātisks aknu bojājums*

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: nātrene, nieze, eritēma

Retāk: bullozs dermatīts

Reti: alopecija*

Reti: ādas vaskulīts*, ādas nekroze,* kas parasti rodas injekcijas vietā (pirms šiem notikumiem parasti bijusi purpura vai eritematozi, sāpīgi ādas bojājumi ar infiltrāciju).

Mezglīņi injekcijas vietā* (iekaisuma mezgliņi, kas nebija cistiski enoksaparīna ieslēgumi). Tie izzūd pēc dažām dienām, un tiem nevajadzētu būt par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai.

Nav zināmi: akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze (AGEP).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Reti: osteoporoze* pēc ilgstošas terapijas (kuras ilgums pārsniedz 3 mēnešus)

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: hematoma injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, cita reakcija injekcijas vietā (piemēram, tūska, asiņošana, paaugstināta jutība, iekaisums, sacietējums, sāpes vai reakcija)

Retāk: lokāls kairinājums; ādas nekroze injekcijas vietā

Izmeklējumi

Reti: hiperkaliēmija (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošana

Tā ietvēra apjomīgu asiņošanu, kas kopumā novērota 4,2% pacientu (ķirurģiskie pacienti). Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls iznākums. Ķirurģiskajiem pacientiem asiņošanas komplikācijas uzskatīja par būtiskām: (1) ja asiņošana izraisījusi būtisku klīnisku notikumu; (2) ja tā saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos par ≤ 2 g/dl vai 2 vai vairāk asins preparātu vienību pārlišanu. Retroperitoneāla un intrakraniāla asiņošana vienmēr tika uzskatīta par būtisku.

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, asiņošana var rasties šādu saistīto riska faktoru klātbūtnē: organiski bojājumi, kas var asiņot, invazīvas procedūras vai vienlaicīga hemostāzi ietekmējošu zāļu lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<i>Ļoti bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Reti:</i> Retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a	<i>Ļoti bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Retāk:</i> Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži^b:</i> Asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Reti:</i> Retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Retāk:</i> Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana

^a: piemēram, hematoma, ekhimoze, izņemot ekhimozi injekcijas vietā, brūces hematoma, hematūrija, asiņošana no deguna un gastrointestināla asiņošana.

^b: biežums, pamatojoties uz retrospektīvu reģistra pētījumu, kurā piedalījās 3526 pacientus (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4 apakšpunktu – trombocītu skaita kontrole)

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	<i>Ļoti bieži:</i> Trombocitozē ^β <i>Bieži:</i> Trombocitopēnija	<i>Retāk:</i> Trombocitopēnija	<i>Ļoti bieži:</i> Trombocitozē ^β <i>Bieži:</i> Trombocitopēnija	<i>Nav zināmi:</i> Trombocitopēnija	<i>Retāk:</i> Trombocitopēnija	<i>Bieži:</i> Trombocitozē ^β Trombocitopēnija <i>Ļoti reti:</i> Imūnalerģiska trombocitopēnija

^β: Trombocītu koncentrācijas palielināšanās >400 g/l

Pediatriiskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte bērniem nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Benzilspirta intravenoza ievadīšana ir saistīta ar nopietnām blakusparādībām un nāvi zīdaiņiem (smakšanas sindroms – *gasping syndrome*) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Benzilspirts var izraisīt toksiskas reakcijas zīdaiņiem un bērniem līdz 3 gadu vecumam palielināta uzkrāšanās riska dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamajām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Enoksaparīna nātrija sāls nejauša pārdozēšana pēc intravenozas, ekstrakorporālas vai subkutānas ievadīšanas var izraisīt hemorāģiskas komplikācijas. Pēc perorālu, pat lielu, devu lietošanas enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās ir maz iespējama.

Ārstēšana

Antikoagulanta ietekmi lielā mērā var neitralizēt, lēni intravenozi injicējot protamīnu. Protamīna deva ir atkarīga no injicētās enoksaparīna nātrija sāls devas; 1 mg protamīna neitralizē 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta ietekmi, ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts iepriekšējo 8 stundu laikā. Ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts vairāk nekā 8 stundas pirms protamīna lietošanas vai ja noteikts, ka nepieciešama otra protamīna deva, var ievadīt 0,5 mg protamīna infūziju uz 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls. Ja pēc enoksaparīna nātrija sāls injicēšanas pagājušas vairāk kā 12 stundas, protamīna ievadīšana var nebūt nepieciešama. Tomēr, pat lietojot lielas protamīna devas, enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitāte nekad netiek neitralizēta pilnībā (maksimāli aptuveni 60% apmērā) (skatīt protamīna sāļu parakstīšanas informāciju).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, heparīna grupa. ATĶ kods: B01A B05

Inhixa ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamiskā iedarbība

Enoksaparīns ir LMWH, kura vidējā molmasa ir aptuveni 4500 daltonu, kurā standarta heparīnam raksturīgā antitrombotiskā un antikoagulanta aktivitāte ir disociēta. Aktīvā viela ir nātrija sāls.

In vitro attīrītā sistēmā enoksaparīna nātrija sāļi ir augsta anti-Xa aktivitāte (aptuveni 100 SV/mg) un zema anti-IIa vai antitrombīna aktivitāte (aptuveni 28 SV/mg), ar attiecību 3,6. Cilvēka organismā šo antikoagulanta aktivitāti mediē antitrombīns III (ATIII), rezultātā radot antitrombotisku aktivitāti.

Papildus enoksaparīna anti-Xa/IIa aktivitātei tā papildu antitrombotiskās un pretiekaisuma īpašības ir konstatētas veselām pētāmajām personām un pacientiem, kā arī preklīniskajos modeļos. Tās ietver no ATIII atkarīgu citu asinsreces faktoru, piemēram, VIIa faktora, inhibīciju, endogēnā audu faktora ceļa inhibitora (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI) izdalīšanās indukciju, kā arī samazinātu fon Vilebranda faktora (*von Willebrand factor*, vWF) izdalīšanos no asinsvadu endotēlija asinsritē. Zināms, ka šie faktori veicina enoksaparīna nātrija sāls vispārējo antitrombotisko darbību. Lietojot profilaktiski, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē aPTL. Lietojot terapeitiski, aPTL maksimālās aktivitātes laikā var būt 1,5–2,2 reizes ilgāks salīdzinājumā ar kontroles laiku.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ar ķirurģisku operāciju saistītas venozas trombembolijas profilakse

Paildzināta VTE profilakse pēc ortopēdiskas operācijas

Dubultmaskētā pētījumā par paildzinātu profilaksi pacientiem, kuriem veic gūžas protezēšanas operāciju, 179 pacienti bez venozas trombembolijas, kuri hospitalizācijas laikā sākotnēji saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) subkutāni, tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=90) vienreiz dienā subkutāni, vai placebo (n=89). DzVT sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā; netika saņemti ziņojumi par PE. Būtiska asiņošana neradās.

Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā subkutāni n (%)	Placebo vienreiz dienā subkutāni n (%)
Visi paildzinātajā profilaksē ārstētie pacienti	90 (100)	89 (100)
Kopējais VTE gadījumu daudzums (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimāla DzVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p vērtība salīdzinājumā ar placebo = 0,008

[#]p vērtība salīdzinājumā ar placebo = 0,537

Otrajā dubultmaskētajā pētījumā 262 pacienti bez venozas trombembolijas, kuriem veica gūžas protezēšanas operāciju un kuri hospitalizācijas laikā sākotnēji saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) subkutāni, tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai

nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=131) vienreiz dienā subkutāni, vai placebo (n=131). Līdzīgi kā pirmajā pētījumā, VTE sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā, vērtējot gan kopējo VTE gadījumu skaitu (21 enoksaparīna nātrija sāls grupā [16%] un 45 placebo grupā [34,4%]; $p=0,001$), gan proksimālas DzVT gadījumu skaitu (8 enoksaparīna nātrija sāls grupā [6,1%] un 28 placebo grupā [21,4%]; $p<0,001$). Starp enoksaparīna nātrija sāls un placebo grupu nekonstatēja būtiskas asiņošanas biežuma atšķirības.

Paildzināta VTE profilakse pēc onkoloģiskas ķirurģiskas operācijas

Dubultmaskētā daudzcentru pētījumā salīdzināja profilakses ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu un vienas nedēļas shēmu, vērtējot drošumu un efektivitāti 332 pacientiem, kam veica plānveida operāciju saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī. Pacienti 6 līdz 10 dienu garumā katru dienu saņēma enoksaparīna nātrija sāli (4000 SV (40 mg) subkutāni), un pēc tam pēc nejaušības principa tika sadalīti grupās, lai vēl 21 dienas garumā saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli, vai placebo. 25. un 31. dienā vai agrāk, ja radās venozas trombembolijas simptomi, veica abpusēju venogrāfiju. Pacientus novēroja trīs mēnešus. Profilakse ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu garumā pēc ķirurģiskas operācijas saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī būtiski samazināja venogrāfiski pierādītas trombozes sastopamību salīdzinājumā ar profilaksi, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienas nedēļas garumā. Venozas trombembolijas biežums dubultmaskētā perioda beigās bija 12,0 % (n=20) placebo grupā un 4,8% (n=8) enoksaparīna nātrija sāls grupā; $p=0,02$. Tāda atšķirība bija saglabājusies arī pēc trim mēnešiem [13,8% salīdzinājumā ar 5,5% (n=23 salīdzinājumā ar 9), $p=0,01$]. Dubultmaskētajā vai novērošanas posmā nebija atšķirību asiņošanas vai citu komplikāciju biežuma ziņā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību, kas varētu ierobežot kustību spēju

Dubultmaskētā, daudzcentru, paralēlu grupu pētījumā enoksaparīna nātrija sāli 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā subkutāni salīdzināja ar placebo DzVT profilaksē terapeitiskiem pacientiem ar būtiski ierobežotu kustību spēju akūtas slimības laikā (ko definēja kā <10 metrus lielu nostaigāto attālumu ≤ 3 dienu laikā). Šajā pētījumā piedalījās pacienti ar sirds mazspēju (III vai IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas); akūtu respiratoru mazspēju vai komplikētu hronisku respiratoru nepietiekamību, un akūtu infekciju vai akūtu reimatismu; ja šie traucējumi bija saistīti ar vismaz vienu VTE riska faktoru (vecums ≥ 75 gadi, vēzis, iepriekš bijusi VTE, aptaukošanās, varikozas vēnas, hormonālā terapija vai hroniska sirds vai respiratora mazspēja).

Pavisam pētījumā tika iesaistīti 1102 pacienti, un 1073 pacienti saņēma šīs zāles. Ārstēšana turpinājās 6 līdz 14 dienas (ilguma mediāna 7 dienas). Lietots devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā subkutāni, enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja VTE sastopamību salīdzinājumā ar placebo. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) vienreiz dienā subkutāni n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā subkutāni n (%)	Placebo n (%)
Visi akūtas slimības laikā zāles saņēmušie terapeitiskie pacienti	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimāla DzVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venoza trombembolija, kas ietvēra DzVT, PE un nāvi, par kuras cēloni uzskatīja trombemboliju

* p vērtība salīdzinājumā ar placebo = 0,0002

Aptuveni 3 mēnešus pēc iesaistīšanas pētījumā VTE sastopamība enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) terapijas grupā bija saglabājusies būtiski mazāka nekā placebo grupā. Kopējais un būtiskas asiņošanas biežums placebo grupā bija attiecīgi 8,6% un 1,1%, enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) grupā — 11,7% un 0,3%, bet enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) grupā — 12,6% un 1,7%.

DzVT ar vai bez PE ārstēšana

Daudzcentru, paralēlo grupu pētījumā 900 pacienti ar akūtu DzVT apakšējās ekstremitātēs un ar PE vai bez tās tika randomizēti, lai stacionāra apstākļos saņemtu vai nu (i) enoksaparīna nātrija sāli 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā subkutāni, vai (ii) enoksaparīna nātrija sāli 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām subkutāni, vai (iii) heparīna intravenozu *bolus* injekciju (5000 SV), pēc tam lietojot nepārtrauktu infūziju (ko ievadīja, lai panāktu aPTL no 55 līdz 85 sekundēm). Pavisam pētījumā tika randomizēti 900 pacienti, un visi pacienti saņēma šīs zāles. Visi pacienti saņēma arī varfarīna nātrija sāli (deva koriģēta atbilstoši protrombīna laikam, lai panāktu INR vērtību no 2,0 līdz 3,0); to sāka lietot 72 stundu laikā pēc tam, kad tika sākta enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapija, un to turpināja lietot 90 dienu garumā. Enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapiju lietoja vismaz 5 dienas vai līdz brīdim, kad tika sasniegta varfarīna nātrija sāls INR mērķa vērtība. Abas enoksaparīna nātrija sāls shēmas bija ekvivalentas standarta heparīna terapijai, mazinot venozas trombembolijas (DzVT un/vai PE) recidīva risku. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā subkutāni n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā subkutāni n (%)	Heparīna intravenozā terapija, kas bija koriģēta atbilstoši aPTL n (%)
Visi zāles saņēmušie pacienti ar DzVT un PE vai bez tās	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Tikai DzVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimāla DzVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venozā trombembolija (DzVT un/vai PE)

*95% ticamības intervāls, vērtējot kopējā VTE gadījumu skaita atšķirības starp ārstēšanas grupām, bija šāds:

- enoksaparīna nātrija sāls vienreiz dienā salīdzinājumā ar heparīnu (no -3,0 līdz 3,5);
- enoksaparīna nātrija sāls ik pēc 12 stundām salīdzinājumā ar heparīnu (no -4,2 līdz 1,7).

Būtiskas asiņošanas biežums enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā grupā bija 1,7%, enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1,0 mg/kg) divreiz dienā grupā — 1,3%, bet heparīna grupā — 2,1%.

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstoša ārstēšana un recidīvu profilakse pacientiem ar aktīvu vēzi

Klīniskajos pētījumos ar ierobežotu pacientu skaitu recidivējošas venozās trombembolijas (VTE) biežuma rādītāji pacientiem, kuri tika ārstēti ar enoksaparīnu vienu vai divas reizes dienā 3 līdz 6 mēnešus, un pacientiem, kuri saņēma varfarīnu, ir salīdzināmi.

Efektivitāte reālās dzīves apstākļos tika novērtēta 4451 pacienta grupā ar simptomātisku VTE un aktīvu vēzi no daudznacionālā VTE un citu trombotisku stāvokļu pacientu reģistra RIETE. 3526

pacienti saņēma subkutāni enoksaparīnu līdz 6 mēnešiem, bet 925 pacienti saņēma subkutāni tinzaparīnu vai dalteparīnu. No 3526 pacientiem, kuri tika ārstēti ar enoksaparīnu, 891 pacients saņēma 1,5 mg/kg vienu reizi dienā kā sākotnējo terapiju, ārstēšanu turpinot 6 mēnešus (tikai vienu reizi dienā), 1854 pacienti saņēma sākotnēji 1,0 mg/kg divas reizes dienā, ārstēšanu turpinot 6 mēnešus, (tikai divas reizes dienā), un 687 pacienti kā sākotnējo terapiju saņēma 1,0 mg/kg divas reizes dienā, kam sekoja turpmāka ārstēšana 6 mēnešus ar 1,5 mg/kg vienu reizi dienā (divas reizes dienā - vienu reizi dienā). Vidējais ārstēšanas ilgums un mediāna līdz ārstēšanās shēmas maiņai bija attiecīgi 17 dienas un 8 dienas. Starp abām grupām nebija būtisku atšķirību attiecībā uz VTE recidīvu biežumu (skatīt tabulu), pie kam enoksaparīns atbilst iepriekš noteiktajam efektivitātes kritērijam 1,5 (HR koriģēts ar attiecīgiem kovariātiem 0,817, 95% TI: 0,499-1,336). Starp abām grupām nebija statistiski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz lielas asiņošanas (letālas vai bez letāla iznākuma) un nāves (jebkādu iemeslu dēļ) relatīvo risku (skatīt tabulu).

Tabula. Efektivitātes un drošuma rezultāti RIETECAT pētījumā

Rezultāts	Enoksaparīns n=3526	Cits LMWH n=925	Pielāgotas bīstamības koeficienti – enoksaparīns/cits LMWH [95% ticamības intervāls]
VTE recidīvs	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Liela asiņošana	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Neliela asiņošana	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Letālie gadījumi	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Tālāk ir sniegts pārskats par pacientu, kuri ir pabeiguši 6 mēnešu ārstēšanās kursu, rezultātiem katrā ārstēšanas shēmā, kas izmantota RIETECAT pētījumā:

Tabula. 6 mēnešu rezultāti pacientiem, kuri pabeidza 6 mēnešu ārstēšanās kursu dažādās shēmās

Rezultāts N (%) (95% TI)	Enoksap arīns visās shēmās	Enoksaparīns visās shēmās					ES atļauti LMWH
		Enoksap arīns 1x dienā	Enoksap arīns 2x dienā	Enoksap arīns 2x- 1x dienā	Enoksap arīns 1x- 2x dienā	Enoksap arīns Vairāk nekā viena maiņa	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE recidīvs	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%)
Liela asiņošana (letāla un bez letāla iznākuma)	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%)
Neliela asiņošana ar klīnisku nozīmi	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%)
Nāve jebkādu iemeslu dēļ	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%)

Letāla PE vai ar asiņošanu saistīta nāve	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 dati ar 95% TI							

Nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 3171 pacients, kas bija iesaistīts pētījumā nestabilas stenokardijas vai miokarda infarkta bez Q zoba akūtā fāzē, tika randomizēti, lai kopā ar acetilsalicilskābi (no 100 līdz 325 mg dienā) saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli devā 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām, vai nefrakcionētu heparīnu intravenozi ik pēc 12 stundām, pielāgojot terapiju atkarībā no aPTL. Pacienti vajadzēja būt ārstētiem slimnīcā vismaz 2 un ne vairāk kā 8 dienas līdz klīniskā stāvokļa stabilizēšanai, revaskularizācijas procedūrām vai izrakstīšanai no slimnīcas. Pacienti bija jānovēro līdz 30 dienu garumā. Salīdzinot ar heparīnu, enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja kombinēto stenokardijas, miokarda infarkta un nāves sastopamību: 14. dienā tas bija samazinājies no 19,8 līdz 16,6% (relatīvā riska samazinājums par 16,2%). Šāds kombinētās sastopamības samazinājums bija saglabājies arī pēc 30 dienām (no 23,3 līdz 19,8%; relatīvā riska samazinājums par 15%).

Nebija būtisku atšķirību, vērtējot būtisku asiņošanu, lai gan asiņošana subkutānas injekcijas vietā bija biežāka.

Akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 20 479 pacienti ar STEMI, kas bija piemēroti fibrinolītiskās terapijas saņemšanai, tika randomizēti, lai saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli vienā 3000 SV (30 mg) intravenozā bolus injekcijā apvienojumā ar 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutānu devu, pēc tam ik pēc 12 stundām ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutānas injekcijas veidā, vai intravenozi nefrakcionētu heparīnu, kas pielāgots aPTL, 48 stundu garumā. Visi pacienti vismaz 30 dienu garumā tika ārstēti arī ar acetilsalicilskābi. Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem no 75 gadu vecuma enoksaparīna nātrija sāls dozēšanas stratēģija tika pielāgota. Enoksaparīna nātrija sāls subkutānas injekcijas veica līdz pacienta izrakstīšanai no slimnīcas vai maksimāli astoņu dienu garumā (kas ir agrāk).

4716 pacientiem veica perkutānu koronāro intervenci ar antitrombotisku terapiju, lietojot maskētas pētāmās zāles. Tāpēc enoksaparīna nātrija sāls grupas pacientiem PCI veica, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (nemainot zāles) un izmantojot iepriekšējos pētījumos aprobēto shēmu, tas ir, nelietojot papildu devas, ja pēdējā subkutānās ievadīšanas reize bijusi mazāk nekā 8 stundas pirms balona piepūšanas, vai intravenozas bolus injekcijas veidā ievadot 30 SV/kg (0,3 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls, ja pēdējā subkutānās ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas. Enoksaparīna nātrija sāls, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, būtiski samazināja primārā mērķa kritēriju, kas bija kombinēts un ietvēra nāvi jebkāda cēloņa dēļ vai atkārtotu miokarda infarktu pirmo 30 dienu laikā pēc randomizācijas, sastopamību [9,9 procenti enoksaparīna nātrija sāls grupā un 12,0 procenti nefrakcionētā heparīna grupā]; relatīvā riska samazinājums bija 17 procenti ($p<0,001$). Ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli priekšrocības, par ko liecina vairāki efektivitātes raksturlielumi, parādījās pēc 48 stundām, kad bija vērojama atkārtota miokarda infarkta relatīvā riska samazināšanās par 35%, salīdzinot ar nefrakcionētā heparīna terapiju ($p<0,001$).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primāro mērķa kritēriju bija nemainīga visās nozīmīgākajās apakšgrupās, arī dalot pacientus pēc vecuma, dzimuma, infarkta lokalizācijas, diabēta anamnēzē, iepriekš bijuša miokarda infarkta, lietotā fibrinolītiskā līdzekļa veida un laika līdz ārstēšanai ar pētāmajām zālēm.

Ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, bija būtiska terapeitiska priekšrocība pacientiem, kuriem 30 dienu laikā pēc randomizācijas veica perkutānu koronāro intervenci (relatīvā riska samazinājums par 23 procentiem), vai pacientiem, kuri saņēma terapeitisku ārstēšanu (relatīvā riska samazinājums par 15 procentiem, attiecībā uz mijiedarbību $p=0,27$).

30 dienu saliktais mērķa kritērijs, kas ietvēra nāvi, atkārtotu miokarda infarktu vai intrakraniālu asiņošanu (tīrā klīniskā ieguvuma raksturlielums) enoksaparīna nātrija sāls grupā radās būtiski retāk (10,1%; $p<0,0001$) nekā heparīna grupā (12,2%), kas atbilst relatīvā riska samazinājumam par 17% par labu ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli.

Būtiskas asiņošanas sastopamība pēc 30 dienām enoksaparīna nātrija sāls grupā bija būtiski lielāka (2,1%; $p < 0,0001$) nekā heparīna grupā (1,4%). Enoksaparīna nātrija sāls grupā bija lielāka gastrointestinālas asiņošanas sastopamība (0,5%) nekā heparīna grupā (0,1%), bet intrakraniālas asiņošanas sastopamība abās grupās bija līdzīga (0,8% enoksaparīna nātrija sāls grupā un 0,7% heparīna grupā).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primārajiem vērtētajiem raksturlielumiem, kas tika novērota pirmo 30 dienu laikā, saglabājās 12 mēnešus ilgā novērošanas periodā.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz literatūras datiem, enoksaparīna nātrija sāls lietošana 4000 SV (40 mg) devā pacientiem ar cirozi (B-C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir droša un efektīvi novērš portālo vēnu trombozi. Jāņem vērā, ka literatūras pētījumiem var būt ierobežojumi. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, jo šiem pacientiem ir palielināta asiņošanas iespējamība (skatīt 4.4. apakšpunktu), un oficiāli devas noteikšanas pētījumi pacientiem ar cirozi (A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav veikti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārējais raksturojums

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskie raksturlielumi pētīti galvenokārt attiecībā uz plazmas anti-Xa aktivitātes laiku un arī attiecībā uz anti-IIa aktivitāti, lietojot ieteikto devu, pēc vienreizējas un atkārtotas subkutānas ievadīšanas un pēc vienreizējas intravenozas ievadīšanas. Kvantitatīvi anti-Xa un anti-IIa farmakokinētisko aktivitāti noteica, izmantojot validētas amidolītiskās metodes.

Uzsūkšanās

Enoksaparīna nātrija sāls absolūtā biopieejamība pēc subkutānas injekcijas, ņemot vērā anti-Xa aktivitāti, ir tuvu 100%.

Var izmantot atšķirīgas devas un zāļu formas, kā arī dozēšanas shēmas.

Vidējā maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā vērojama 3 līdz 5 stundas pēc subkutānas injekcijas un atbilst aptuveni 0,2, 0,4, 1,0 un 1,3 anti-Xa SV/ml pēc tam, kad vienreizējas subkutānas injekcijas veidā ievadīta attiecīgi 2000 SV, 4000 SV, 100 SV/kg vai 150 SV/kg deva (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg vai 1,5 mg/kg).

3000 SV (30 mg) intravenoza *bolus* injekcija, pēc kuras tūlīt sāka lietot 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām, izraisīja sākotnējo maksimālo anti-Xa aktivitātes līmeni 1,16 SV/ml ($n=16$) un vidējo iedarbību, kas atbilst 88% no iedarbības līdzsvara koncentrācijā. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā ārstēšanas dienā.

Pēc 4000 SV (40 mg) atkārtotas subkutānas ievadīšanas vienreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem vienreiz dienā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā dienā, un vidējā iedarbība ir par aptuveni 15% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas. Pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas subkutānas ievadīšanas divreiz dienā līdzsvara fāze tiek sasniegta laikā no 3. līdz 4. dienai, un vidējā iedarbība ir aptuveni par 65% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas lietošanas, bet vidējā maksimālā un zemākā anti-Xa aktivitāte ir attiecīgi aptuveni 1,2 un 0,52 SV/ml.

Injekcijas tilpums un devas koncentrācija 100–200 mg/ml robežās neietekmē farmakokinētiskos raksturlielumus veseliem brīvprātīgajiem.

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika ieteicamo devu diapazonā šķiet lineāra.

Mainība vienam pacientiem un starp pacientiem ir zema. Pēc atkārtotas subkutānas ievadīšanas zāles neuzkrājas.

Anti-IIa aktivitāte plazmā pēc subkutānas ievadīšanas ir aptuveni desmit reižu mazāka nekā anti-Xa aktivitāte. Vidējo maksimālo anti-IIa aktivitāti novēro aptuveni 3–4 stundas pēc subkutānas injekcijas,

un pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas divreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas vienreiz dienā tā ir attiecīgi 0,13 SV/ml un 0,19 SV/ml.

Izkliede

Enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitātes izklijes tilpums ir aptuveni 4,3 litri, un tas ir gandrīz tāds pats kā asiņu tilpums.

Biotransformācija

Enoksaparīna nātrija sāls galvenokārt metabolizējas aknās, desulfurējoties un/vai depolimerizējoties līdz savienojumiem ar mazāku molmasu un daudz mazāku bioloģisko aktivitāti.

Eliminācija

Enoksaparīna nātrija sāls ir viela, kurai raksturīgs zems klīrenss: vidējais anti-Xa plazmas klīrenss pēc 6 stundas ilgas intravenozas infūzijas, kurā ievadīta deva 150 SV/kg (1,5 mg/kg), ir 0,74 l/h.

Eliminācija notiek vienā fāzē, un eliminācijas pusperiods pēc vienas subkutānas devas ir aptuveni 5 stundas, bet pēc atkārtotām subkutānām devām tas ir aptuveni līdz 7 stundām.

Aktīvo fragmentu renālais klīrenss veido aptuveni 10% no ievadītās devas, bet kopējā aktīvo un neaktīvo fragmentu izvadīšana caur nierēm — 40% no devas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, enoksaparīna nātrija sāls kinētikas raksturlielumi gados vecākiem cilvēkiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem cilvēkiem neatšķiras, ja vien ir normāli nieru darbības rādītāji. Tomēr, tā kā ir zināms, ka līdz ar vecumu pavājinās nieru darbība, gados vecākiem pacientiem var būt samazināta enoksaparīna nātrija sāls eliminācija (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar progresējušu cirozi, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā, lielāks aknu darbības traucējumu smagums (vērtējot pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bija saistīts ar mazāku maksimālo anti-Xa aktivitāti. Šāds samazinājums galvenokārt bija saistīts ar samazinātu ATIII koncentrāciju, kas rodas sekundāri samazinātai ATIII sintēzei pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Līdzsvara koncentrācijā novērota lineāra sakarība starp anti-Xa plazmas klīrensu un kreatinīna klīrensu, kas liecina par samazinātu enoksaparīna nātrija sāls klīrensu pacientiem ar pavājinātu nieru darbību. Anti-Xa aktivitāte, par ko liecina zemlīknes laukums (AUC), līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas subkutānas ievadīšanas vieglu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 30–50 ml) ir nedaudz palielināta. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) AUC līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas subkutānas ievadīšanas ir būtiski — vidēji par 65% — lielāks (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Hemodialīze

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika pēc vienreizējas 25 SV, 50 SV vai 100 SV/kg devas intravenozas ievadīšanas (0,25, 0,50 vai 1,0 mg/kg) izrādījās līdzīga kā kontroles populācijā, lai gan AUC bija divreiz lielāks nekā kontroles grupā.

Ķermeņa masa

Pēc atkārtotas subkutānas ievadīšanas 150 SV/kg (1,5 mg/kg) devā anti-Xa aktivitātes vidējais AUC līdzsvara koncentrācijā veseliem brīvprātīgajiem ar aptaukošanos (KMI 30–48 kg/m²) ir nedaudz

lielāks nekā kontroles grupas dalībniekiem, kuriem nav aptaukošanās, taču maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā nav palielināta. Pacienti ar aptaukošanos ir mazāks ķermeņa masai pielāgotais klīrenss, ievadot subkutāni

Kad devas tika ievadītas, nekoriģējot pēc ķermeņa masas, atklājās, ka pēc vienas subkutāni ievadītas 4000 SV (40 mg) devas anti-Xa iedarbība sievietēm ar nelielu svaru (<45 kg) ir par 52% spēcīgāka, bet vīriešiem ar nelielu svaru (<57 kg) — par 27% spēcīgāka nekā kontroles grupas personām ar normālu ķermeņa masu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Lietojot vienlaicīgi, nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp enoksaparīna nātrija sāli un trombolītiskajiem līdzekļiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Izņemot enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta iedarbību, citas nelabvēlīgas reakcijas, lietojot 15 mg/kg dienā 13 nedēļas ilgos subkutānās toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem un 10 mg/kg dienā 26 nedēļas ilgos subkutānās un intravenozās toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem, nekonstatēja.

In vitro pārbaudēs, tai skaitā Eimsa testā un peļu limfomas šūnu mutāciju veicināšanas testā, enoksaparīna nātrija sālij nav konstatēta mutagēna aktivitāte; *in vitro* pārbaudēs, veicot cilvēka limfocītu hromosomu aberāciju testu, un *in vivo* pārbaudēs, veicot žurku kaulu smadzeņu hromosomu aberāciju testu, šīm zālēm nav konstatēta klastogēna aktivitāte.

Grūsnām žurku un trušu matītēm veiktajos pētījumos, lietojot subkutānas enoksaparīna nātrija sāls devas līdz 30 mg/kg dienā, nekonstatēja pierādījumus par teratogēnu ietekmi vai fetotoksicitāti. Konstatēts, ka enoksaparīna nātrija sāls neietekmē žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti vai reproduktivitāti, subkutāni ievadot līdz 20 mg/kg lielas dienas devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Benzilspirts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

s.c. injekcija

Nedrīkst jaukt ar citām zālēm.

i.v (bolus) injekcija (tikai akūta STEMI indikācijai)

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc pirmās atvēršanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 28 dienas 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa pēc atvēršanas zāles var uzglabāt ne ilgāk par 28 dienām temperatūrā līdz 25 °C. Par atšķirīgu uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozes šķīdumu injekcijām.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 8 stundas 25 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma iespējamību, zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanu laiku un uzglabāšanas apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

5 ml šķīduma caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases stikla flakonā, kas noslēgts ar gumijas aizbāzni injekcijām un pelēku alumīnija-plastmasas vāciņu, kartona kastītē.

Iepakojumos pa 5 flakoniem ar 5 ml.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Enoksaparīna nātrija sāli var droši ievadīt kopā ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1132/072

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 15/09/2016

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 26/08/2021

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 100 000 SV (1000 mg)/10 ml šķīdums injekcijām daudzdevu konteinerā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur enoksaparīna nātrija sāli (*enoxaparinum natricum*) ar 100 000 SV anti-Xa aktivitātes (atbilst 1000 mg) 10,0 ml ūdens injekcijām.

Katrs ml satur 10 000 SV (100 mg) enoksaparīna nātrija sāls.

Enoksaparīna nātrija sāls ir bioloģiskas izcelsmes viela, ko iegūst no cūku zarnu gļotādas iegūta heparīna benzilestera sārmainās depolimerizācijas ceļā.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Benzilspirts (150 mg 10,0 ml)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, bezkrāsains līdz bāli dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Inhixa indicēts pieaugušajiem:

- Venozas trombembolijas profilaksei vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem veic ortopēdiskas vai vispārējas ķirurģiskās operācijas, tai skaitā ļaundabīgo audzēju ķirurģiskās operācijas.
- Venozas trombembolijas profilaksei terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību (piem., akūtu sirds mazspēju, elpošanas nepietiekamību, smagām infekcijām vai reimatiskām slimībām) un ierobežotām pārvietošanās spējām, kuriem ir palielināts venozas trombembolijas (VTE) risks.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšanai, izņemot PE, kad varētu būt nepieciešama trombolītiska terapija vai ķirurģiska ārstēšana.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstošai ārstēšanai un recidīvu profilaksei pacientiem ar aktīvu vēzi.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.
- Akūts koronārais sindroms:
 - nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (*Non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) ārstēšanai kombinācijā ar perorāli lietojamu acetilsalicilskābi;
 - akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) ārstēšanai, tai skaitā pacientiem, kuriem nepieciešama medicīniska funkciju regulācija, vai sekojošas perkutānas koronārās intervences (*percutaneous coronary intervention*, PCI) gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Venozas trombembolijas profilakse vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem

Individuālo trombembolijas risku pacientiem var noteikt, izmantojot validētu riska stratificēšanas modeli.

- Pacientiem ar vidēju trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 2000 SV (20 mg) vienu reizi dienā subkutānas injekcijas veidā. Vidēja riska ķirurģisku operāciju gadījumā pierādīts, ka pirmsoperācijas periodā sāktā enoksaparīna nātrija sāls lietošana (2 stundas pirms ķirurģiskas operācijas) 2000 SV (20 mg) devā ir efektīva un droša.
- Vidēja riska pacientiem enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina vismaz 7-10 dienas neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Profilakse jāturpina, līdz pacientam vairs nav būtiski samazināts kustīgums.
- Pacientiem ar augstu trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā subkutānas injekcijas veidā; terapiju vēlams sākt 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas. Ja enoksaparīna nātrija sāls profilaktisku lietošanu nepieciešams sākt agrāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas (piem., augsta riska grupas pacientiem, kuri gaida uz atliktu ortopēdisku ķirurģisko operāciju), pēdējā injekcija jāievada ne vēlāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas, un šo zāļu lietošana jāatsāk 12 stundas pēc operācijas.
 - Pacientiem, kuriem veic apjomīgas ortopēdiskas ķirurģiskās operācijas, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 5 nedēļu garumā.
 - Pacientiem ar augstu venozas trombembolijas (VTE) risku, kuriem veic vēdera dobuma vai iegurņa ķirurģisku operāciju ļaundabīga audzēja dēļ, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 4 nedēļu garumā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem

Enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā subkutānas injekcijas veidā.

Enoksaparīna nātrija sāls lietošanu ordinē vismaz uz 6 līdz 14 dienām neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Ieguvums no ārstēšanas, kuras ilgums pārsniedz 14 dienas, nav pierādīts.

DzVT un PE ārstēšana

Enoksaparīna nātrija sāli var ievadīt subkutāni, vai nu vienu reizi dienā injicējot 150 SV/kg (1,5 mg/kg), vai divas reizes dienā injicējot pa 100 SV/kg (1 mg/kg).

Shēma jāizvēlas ārstam, pamatojoties uz individuālu novērtējumu un ņemot vērā arī trombembolijas riska un asiņošanas riska novērtējumu. Shēma, kad lieto 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienu reizi dienā, jāizmanto pacientiem bez komplikācijām un ar zemu VTE atkārtotās risku. Shēma, kad lieto 100 SV/kg (1 mg/kg) divas reizes dienā, jāizmanto visiem pārējiem pacientiem, piemēram, pacientiem, kuriem ir aptaukošanās, simptomātiska PE, vēzis, atkārtota VTE vai proksimāla (*vena iliaca*) tromboze.

Ārstēšanu ar enoksaparīna nātrija sāli ordinē vidēji uz 10 dienām. Kad tas ir atbilstoši, jāsāk perorālo antikoagulantu terapija (skatīt “Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli uz perorālajiem antikoagulantiem” 4.2. apakšpunkta beigās).

Veicot dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstošu ārstēšanu un recidīvu profilaksi pacientiem ar aktīvu vēzi, ārstiem ir rūpīgi jāizvērtē pacienta individuālais trombembolijas un asiņošanas risks.

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg), ko ievada divas reizes dienā subkutānas injekcijas veidā 5 līdz 10 dienas, kam seko 150 SV/kg (1,5 mg/kg) reizi dienā subkutānas injekcijas veidā līdz 6 mēnešiem. Nepārtrauktas antikoagulantu terapijas ieguvums ir atkārtoti jāizvērtē pēc 6 mēnešu ilga ārstēšanas perioda.

Trombu veidošanās profilakse hemodialīzes laikā

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls.

Pacientiem ar augstu asiņošanas risku deva jāsamazina līdz 50 SV/kg (0,5 mg/kg), ja ir pieeja diviem asinsvadiem, vai līdz 75 SV/kg (0,75 mg/kg), ja ir pieeja vienam asinsvadam.

Hemodialīzes laikā enoksaparīna nātrija sāls jāievada arteriālās līnijas kontūrā dialīzes sesijas sākumā. Šādai devai parasti ir pietiekams efekts 4 stundu sesijai, tomēr, ja konstatē fibrīna gredzenus, piemēram, pēc ilgākas sesijas nekā parasti, var lietot papildu devu no 50 SV līdz 100 SV/kg (no 0,5 līdz 1 mg/kg).

Dati par pacientiem, kuriem enoksaparīna nātrija sāli lieto profilaksei vai ārstēšanai un hemodialīzes sesiju laikā, nav pieejami.

Akūts koronārais sindroms: nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšana un akūta STEMI ārstēšana

- Nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām subkutānas injekcijas veidā kombinācijā ar antiagregantu. Terapijas ilgumam jābūt vismaz 2 dienas, un tā jāturpina, līdz klīniskais stāvoklis stabilizējies. Parasti ārstēšanas ilgums ir no 2 līdz 8 dienām.
- Neatkarīgi no ārstēšanas stratēģijas visiem pacientiem, kuriem nav kontrindikāciju, ieteicams lietot acetilsalicilskābi sākotnējā perorālajā piesātinošajā devā 150–300 mg (pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši acetilsalicilskābi) un uzturošajā devā 75–325 mg dienā ilgtermiņā.
- Akūta STEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza bolus deva 3000 SV (30 mg) plus 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāna deva, pēc tam ik pēc 12 stundām subkutāni ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg; katrā no pirmajām divām subkutānām devām maksimāli 10 000 SV (100 mg)). Ja vien nav kontrindikāciju, vienlaicīgi jālieto atbilstoša antiagregantu terapija, piemēram, acetilsalicilskābe perorāli (no 75 mg līdz 325 mg vienu reizi dienā). Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 8 dienas vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas atkarībā no tā, kas notiek agrāk. Lietojot kopā ar trombolītisku līdzekli (fibrīnspecifisku vai ne-fibrīnspecifisku), enoksaparīna nātrija sāls jālieto 15 minūtes pirms un 30 minūtes pēc fibrinolītiskās terapijas sākuma.
 - Informāciju par devu pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi, skatīt sadaļā “Gados vecāki cilvēki”.
 - Ja pacientiem, kuriem veic PKI, pēdējā subkutānā enoksaparīna nātrija sāls deva ievadīta mazāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, papildu devas nav nepieciešamas. Ja pēdējā subkutānā deva ievadīta vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, jāievada enoksaparīna nātrija sāls intravenoza bolus deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg).

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte pediatriskajā populācijā nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki

Nevienas indikācijas gadījumā, izņemot STEMI, gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāsamazina, ja vien nav nieru darbības traucējumu (skatīt tālāk sadaļu “Nieru darbības traucējumi” un

4.4. apakšpunktu).

Akūta STEMI ārstēšanai gados vecākiem pacientiem no ≥ 75 gadu vecuma nedrīkst izmantot sākotnēju intravenozu bolus devu. Jāsāk ar 75 SV/kg (0,75 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām (maksimāli 7500 SV (75 mg) katrā no tikai pirmajām divām subkutānām devām, pēc tam pārējās lietošanas reizēs lietojot pa 75 SV/kg (0,75 mg/kg) subkutāni). Informāciju par devu gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem skatīt turpmāk zem virsraksta “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Pieejamie dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu), un šiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)

Smagi nieru darbības traucējumi

Enoksaparīna nātrija sāļi nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Devu tabula pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [15-30] ml/min):

Indikācija	Dozēšanas shēma
Venozas trombembolijas profilakse	2000 SV (20 mg) subkutāni reizi dienā
DzVT un PE ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni reizi dienā
Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni reizi dienā
Akūta STEMI ārstēšana (pacientiem vecumā līdz 75 gadiem)	1 x 3000 SV (30 mg) intravenoza <i>bolus</i> injekcija plus 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni ik pēc 24 stundām
Akūta STEMI ārstēšana (pacientiem pēc 75 gadu vecuma)	Bez sākotnējas intravenozas <i>bolus</i> injekcijas, 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas subkutāni ik pēc 24 stundām

Ieteicamie devas pielāgojumi neattiecas uz hemodialīzes indikāciju.

Vidēji smagi un viegli nieru darbības traucējumi

Lai gan nav ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min), ieteicama rūpīga klīniska novērošana.

Inhixa daudzdevu flakons satur benzilspirtu, un to nedrīkst lietot jaundzimušajiem un priekšlaikus dzimušiem bērniem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Inhixa nav indicēts intramuskulārai lietošanai, tādēļ to nedrīkst ievadīt šādā veidā.

Venozas trombembolijas profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas, DzVT un PE ārstēšanai, ilgstošai DzVT un PE ārstēšanai pacientiem ar aktīvu vēzi, nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāļi jāievada subkutānu injekciju veidā.

- Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu intravenozu *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko subkutāna injekcija.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā ieteicams ievadīt, izmantojot dialīzes kontūra arteriālo līniju.

Izmantojot vairākdevu flakonus, ieteicams izmantot tuberkulīna vai ekvivalentu šļirci, lai nodrošinātu atbilstoša zāļu tilpuma paņemšanu.

S.c. injekcijas tehnika

Injekciju vēlams veikt, pacientam atrodoties guļus stāvoklī. Enoksaparīna nātrija sāļi ievada dziļas subkutānas injekcijas veidā.

Izmantojot pilnšļirces, pirms injekcijas no šļirces nedrīkst izspiest gaisa pūslīti, lai izvairītos no zāļu zuduma. Ja, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, jāpielāgo injicējamais zāļu daudzums, jāizmanto graduētās pilnšļirces, lai sasniegtu vajadzīgo tilpumu, pirms injekcijas likvidējot lieko daudzumu. Dažos gadījumos precīza deva nav iespējama šļirces mēriedaļu dēļ, un tādā gadījumā tilpums jānoapaļo līdz tuvākajai iedaļai.

Zāles pārmaiņus jāievada anterolaterāli vai posterolaterāli vēdera sienā kreisajā un labajā pusē.

Adata visā garumā vertikāli jāievada ādas krokā, kas tiek saudzīgi turēta starp īkšķi un rādītājpirkstu. Ādas kroku nedrīkst atlaist, kamēr injekcija nav pabeigta. Pēc ievadīšanas injekcijas vietu nedrīkst berzēt.

I.v. (bolus) injekcija (tikai akūta STEMI indikācijai)

Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu intravenozu *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko subkutāna injekcija.

Intravenozajai injekcijai var izmantot vai nu daudzdevu flakonu, vai pilnšļirci.

Enoksaparīna nātrijs jāievada caur intravenozo līniju. To nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm. Lai izvairītos no enoksaparīna nātrija sāls iespējamās sajaukšanas ar citām zālēm, intravenozā pieeja pirms un pēc enoksaparīna nātrija sāls intravenozas *bolus* ievadīšanas jāizskalo ar pietiekamu daudzumu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma infūzijām vai 5% glikozes šķīduma ūdenī injekcijām, lai attīrītu zāļu ievadīšanas pieslēgvietu. Enoksaparīna nātrija sāli drīkst droši ievadīt kopā ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām.

Sākotnējā 3000 SV (30 mg) bolus injekcija

Sākotnējai 3000 SV (30 mg) *bolus* injekcijai, izmantojot graduētu enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirci, liekais šķidrums ir jāizvada, lai šļircē paliktu tikai 3000 SV (30 mg). 3000 SV (30 mg) devu tad var ievadīt tieši intravenozajā līnijā.

Papildu bolus injekcija PCI gadījumā, kad pēdējā subkutānās ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas

Pacientiem, kuriem veic PCI, jāievada papildu intravenozā *bolus* deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg), ja pēdējā subkutānās ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Lai precīzi injicētu nelielu šķidruma tilpumu, zāles ieteicams atšķaidīt līdz 300 SV/mL (3 mg/ml).

Lai iegūtu šķīdumu ar koncentrāciju 300 SV/ml (3 mg/ml), izmantojot 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirci, ieteicams lietot 50 ml infūziju maisu (t.i., izmantojot vai nu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām, vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām), jārikojas šādi: ar šļirci jāpaņem no infūziju maisa 30 ml un šis šķidrums jālikvidē. Pie maisā atlikušajiem 20 ml jāinjicē viss 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirces saturs. Uzmanīgi jā sajauc maisa saturs. Ar šļirci jāpaņem nepieciešamais atšķaidītā šķīduma daudzums ievadīšanai intravenozajā līnijā.

Pēc atšķaidīšanas injicējamo tilpumu var aprēķināt, izmantojot formulu [atšķaidītā šķīduma tilpums (ml) = pacienta ķermeņa masa (kg) x 0,1] vai izmantojot tālāk doto tabulu. Atšķaidījumu ieteicams sagatavot tieši pirms lietošanas.

Caur intravenozo līniju injicējamais tilpums pēc atšķaidīšanas ar koncentrāciju 300 SV (3 mg)/ml

Ķermeņa masa	Nepieciešamā deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg)		Injicējamais tilpums pēc atšķaidīšanas līdz galīgajai koncentrācijai 300 SV (3 mg)/ml
[kg]	SV	[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 arteriālajā līnijā

Zāles ievada caur dialīzes kontūra arteriālo līniju trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un perorālajiem antikoagulantiem

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un K vitamīna antagonistiem (KVA)

Klīniskā novērošana un laboratoriskie izmeklējumi [protrombīna laiks, ko izsaka kā starptautisko standartizēto koeficientu (*International Normalised Ratio*, INR)] jāintensificē, lai monitorētu KVA efektu.

Tā kā paiet laiks, pirms tiek sasniegts KVA maksimālais efekts, enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina, lietojot konstantu devu, kamēr vien tas ir nepieciešams, lai INR divās secīgās pārbaudēs paliktu attiecīgajai indikācijai vēlamajā terapeitiskajā diapazonā.

Pacientiem, kuri lieto KVA, KVA lietošana jāpārtrauc, un pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jālieto, kad INR vērtība ir nokritusies zem terapeitiskā diapazona.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un tiešas darbības perorālajiem antikoagulantiem (direct oral anticoagulants, DOAC)

Pacientiem, kuri lieto enoksaparīna nātrija sāli, enoksaparīna nātrija sāls lietošana jāpārtrauc un jāsāk lietot DOAC 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jālieto nākamā plānotā enoksaparīna nātrija sāls deva, vai saskaņā ar DOAC lietošanas norādījumiem.

Pacientiem, kuri lieto DOAC, pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jāievada laikā, kad būtu jālieto nākamā DOAC deva.

Lietošana spinālās/epidurālās anestēzijas vai lumbālās punkcijas apstākļos

Ja ārsts pieņem lēmumu veikt antikoagulāciju epidurālās vai spinālās anestēzijas vai analgēzijas vai lumbālās punkcijas kontekstā, neiraksiālu hematomu riska dēļ nepieciešama rūpīga neiroloģiskā novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- *Profilaktiskās devās*

Starp pēdējo profilaktiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 12 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara.

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida vismaz 12 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 24 stundām.

Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) lietošanas sākšana 2 stundu laikā pirms operācijas nav savietojama ar neiraksiālu anestēziju.

- *Terapeitiskās devās*

Starp pēdējo terapeitiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 24 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida 24 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 48 stundām.

Pacienti, kuriem šīs zāles lieto divreiz dienā (t.i., 75 SV/kg (0,75 mg/kg) divreiz dienā vai 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā), jāizlaiž enoksaparīna nātrija sāls otrā deva, lai tiktu nodrošināts pietiekams laiks pirms katetra ievietošanas vai izņemšanas.

Šajos laika punktos jānosaka anti-Xa koncentrācija, un šāda nogaidīšana negarantē izvairīšanos no neiraksiālas hematomas.

Līdzīgi jāapsver iespēja nelietot enoksaparīna nātrija sāli vismaz 4 stundas pēc spinālas vai epidurālas punkcijas vai pēc katetra izņemšanas. Nogaidīšanai jābūt balstītai uz ieguvuma un riska novērtējumu, ņemot vērā gan trombozes risku, gan asiņošanas risku procedūras un pacienta riska faktoru kontekstā.

4.3. Kontrindikācijas

Enoksaparīna nātrija sāls ir kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret enoksaparīna nātrija sāli, heparīnu vai tā atvasinājumiem, tai skaitā citiem mazmolekulārajiem heparīniem (*low molecular weight heparins*, LMWH), benzilspirtu vai jebkuru citu no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- ar anamnēzē esošu imūnsistēmas mediētu heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT) pēdējo 100 dienu laikā vai cirkulējošu antivielu klātbūtni (skatīt arī 4.4. apakšpunktu);
- ar aktīvu klīniski nozīmīgu asiņošanu un stāvokļiem ar augstu asiņošanas risku, tai skaitā nesen pārciestu hemorāģisku insultu, gastrointestinālu čūlu, ļaundabīgu audzēju ar augstu asiņošanas risku, nesen pārciestu galvas smadzeņu, spinālu vai oftalmoloģisku operāciju, apstiprinātu barības vada vēnu varikozu vai aizdomām par to, arteriovenozām patoloģijām, asinsvadu aneirismām vai būtiskiem intraspinaliem vai intracerebrāliem asinsvadu bojājumiem;
- kuriem veic spinālu vai epidurālu anestēziju, vai lokāli-reģionālu anestēziju, kad iepriekšējo 24 stundu laikā terapijā izmantots enoksaparīna nātrija sāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zālēs esošā benzilspirta daudzuma dēļ (skatīt 6.1. apakšpunktu), enoksaparīna nātrija sāls zāļu formu vairākdevu flakonā nedrīkst lietot jaundzimušajiem un priekšlaicīgi dzimušiem (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

LMWH ir bioloģiskas izcelsmes zāles. Lai uzlabotu bioloģisko zāles izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārēja informācija

Enoksaparīna nātrija sāli nedrīkst aizstāt (vienību pret vienību) ar citiem LMWH un otrādi. Šīm zālēm ir atšķirīgs ražošanas process, molmasa, specifiskā anti-Xa un anti-IIa aktivitāte, vienības, deva un klīniskā efektivitāte un drošums. Tas izraisa farmakokinētikas un ar to saistītās bioloģiskās aktivitātes (piemēram, antitrombīna aktivitātes un mijiedarbības ar trombocītiem) atšķirības. Tādēļ nepieciešama īpaša vērība un norādījumu ievērošana par katru konkrēto zāļu lietošanu.

HIT anamnēzē (>100 dienu)

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem, kuriem anamnēzē pēdējo 100 dienu laikā ir imūnsistēmas mediēta HIT, vai cirkulējošu antivielu klātbūtnē, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Cirkulējošas antivielas var saglabāties vairākus gadus.

Enoksaparīna nātrija sāls īpaši piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē (>100 dienu) ir heparīna inducēta trombocitopēnija bez cirkulējošām antivielām. Lēmums lietot enoksaparīna nātrija sāli tādā gadījumā pieņemams tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas un pēc tam, kad izvērtētas iespējas izmantot alternatīvu terapiju bez heparīna (piemēram, danaparoīda nātrija sāli vai lepirudīnu).

Trombocītu skaita uzraudzība

Pacientiem, kuriem trombocītu skaits ir mazāks par 80 G/l, ārstēšanu ar antikoagulantiem var apsvērt tikai individuāli, un ir ieteicama rūpīga uzraudzība.

Antivielu mediētas HIT risks pastāv, arī lietojot LMWH. Ja rodas trombocitopēnija, tas parasti notiek laikā starp 5. un 21. dienu pēc enoksaparīna nātrija sāls terapijas uzsākšanas.

Lielāks HIT risks ir pacientiem pēc ķirurģiskām operācijām, galvenokārt pēc kardioķirurģiskām operācijām, un pacientiem, kuriem ir vēzis.

Tādēļ pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas sākšanas un pēc tam regulāri ārstēšanas laikā ieteicams noteikt trombocītu skaitu.

Ja ir klīniski simptomi, kas liecina par HIT (jebkāda jauna arteriālas un/vai venozas trombembolijas epizode, jebkāds sāpīgs ādas bojājums injekcijas vietā, jebkādas alerģiskas vai anafilaktoīdas reakcijas uz ārstēšanu), jānosaka trombocītu skaits. Pacientiem jābūt informētiem, ka var rasties šādi simptomi un ka tādā gadījumā viņiem jāinformē primārās aprūpes ārsts.

Praksē, ja novēro un apstiprina nozīmīgu trombocītu skaita samazināšanos (par 30 līdz 50% no sākotnējās vērtības), enoksaparīna nātrija sāls lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jāsāk lietot cita antikoagulanta terapija, kas nav heparīns.

Asiņošana

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, iespējama asiņošana jebkurā vietā. Ja rodas asiņošana, jānosaka asiņošanas vieta un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Enoksaparīna nātrija sāls, tāpat kā jebkura cita antikoagulanta terapija, piesardzīgi jālieto, ja ir palielināta asiņošanas iespējamība, piemēram, šādos gadījumos:

- hemostāzes traucējumi;
- peptiska čūla anamnēzē;
- nesen pārciests išēmisks insults;
- smaga arteriālā hipertensija;
- nesen pārciesta diabētiskā retinopātija;
- neiroloģiska vai oftalmoloģiska operācija;
- lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laboratoriskās analīzes

Lietojot devas, kas paredzētas venozas trombembolijas profilaksei, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē asiņošanas laiku un vispārējos asinsreces testus, kā arī trombocītu agregāciju vai fibrinogēna saistīšanos pie trombocītiem.

Lietojot lielākas devas, var palielināties aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTL) un aktivētais recēšanas laiks (ARL). aPTL un ARL palielināšanās lineāri nekorelē ar pieaugošo enoksaparīna nātrija

sāls antitrombotisko aktivitāti, tāpēc tie nav piemēroti un droši raksturlielumi enoksaparīna nātrija sāls aktivitātes kontrolei.

Spinālā/epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija

24 stundu laikā pēc terapeitisku enoksaparīna nātrija sāls devu lietošanas nedrīkst veikt spinālo/epidurālo anestēziju vai lumbālo punkciju (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Ziņots par neiraksiālas hematomas gadījumiem, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar spinālo/epidurālo anestēziju vai spinālas punkcijas procedūrām, kā rezultātā tiek panākta ilgstoša vai paliekoša paralīze. Lietojot enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā vai mazākā devā, šie notikumi ir reti. Lielāks šādu notikumu risks ir tad, ja pēcoperācijas periodā izmanto epidurālus ilgkatetrus, vienlaicīgi lieto vēl citas zāles, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), ja veic traumatisku vai atkārtotu epidurālu vai spinālu punkciju vai pacientiem, kuriem anamnēzē ir mugurkaula ķirurģiskā operācija vai mugurkaula deformācija.

Lai mazinātu iespējamo asiņošanas risku, kas rodas, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar epidurālo vai spinālo anestēziju/analģēziju, jāņem vērā enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskās īpašības (skatīt 5.2. apakšpunktu). Epidurālā katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālo punkciju vislabāk veikt tad, kad enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta efekts ir zems, tomēr precīzs laiks, kādā katram pacientam tiek sasniegts pietiekams zems antikoagulanta efekts, nav zināms. Uz pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir no 15 līdz 30 ml minūtē, attiecināmi papildu apsvērumi, jo viņiem enoksaparīna nātrija sāls no organisma izvadās lēnāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja ārsts izlemj lietot antikoagulantu epidurālās vai spinālās anestēzijas/analģēzijas vai lumbālās punkcijas laikā, nepieciešama bieža uzraudzība, lai konstatētu jebkādas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomus, piemēram, sāpes muguras viduslīnijā, jušanas un kustību traucējumus (apakšējo ekstremitāšu nejutīgums vai vājums), zarnu un/vai urīnpūšļa disfunkcija. Pacienti jābrīdina, ka nekavējoties jāziņo par jebkuru no iepriekš minētajām pazīmēm vai simptomiem. Ja ir aizdomas par spinālas hematomas pazīmēm vai simptomiem, jāsāk neatliekama diagnostika un ārstēšana, tai skaitā jāapsver muguras smadzeņu dekompresija, lai gan šāda ārstēšana var nenovērst vai nekorrigēt neiroloģiskas sekas.

Ādas nekroze/ādas asinsvadu iekaisums

Saistībā ar LMWH lietošanu ir ziņots par ādas nekrozi un ādas asinsvadu iekaisumu, un tādā gadījumā šo zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Perkutānas koronārās revaskularizācijas procedūras

Lai mazinātu asiņošanas risku pēc manipulācijām ar asinsvadiem nestabilas stenokardijas, NSTEMI un akūta STEMI ārstēšanas laikā, precīzi jāievēro ieteiktie intervāli starp enoksaparīna nātrija sāls injicētajām devām. Pēc PCI ir svarīgi panākt hemostāzi punkcijas vietā. Ja izmanto noslēgšanas ierīci, slūžu var izņemt nekavējoties. Ja izmanto manuālu kompresijas metodi, slūžu var izņemt 6 stundas pēc pēdējās intravenozās vai subkutānās enoksaparīna nātrija sāls injekcijas. Ja ārstēšana ar enoksaparīna nātrija sāli jāturpina, nākamā plānotā deva jāievada ne agrāk kā 6 līdz 8 stundas pēc slūžas izņemšanas. Jāvēro, vai procedūras vietā nav asiņošanas vai hematomas veidošanās pazīmju.

Akūts infekciozs endokardīts

Cerebrālas asiņošanas riska dēļ heparīnu parasti neiesaka lietot pacientiem ar akūtu infekciozu endokardītu. Ja tā lietošana uzskatāma par absolūti nepieciešamu, lēmums jāpieņem tikai pēc rūpīgas individuālas ieguvuma un riska izvērtēšanas.

Mehāniskas sirds vārstuļu protēzes

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Ziņots par atsevišķiem sirds vārstuļu protēžu trombozes gadījumiem pacientiem ar mehāniskām

sirds vārstuļu protēzēm, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Šo gadījumu izvērtēšanu ierobežo jaucējfaktori, tai skaitā blakusslimības, un nepietiekami klīniskie dati. Dažos no šiem gadījumiem tromboze radās grūtniecēm, un tā bija par iemeslu mātes un augļa nāvei.

Grūtnieces ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana trombu veidošanās profilaksei grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Klīniskajā pētījumā grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā) trombembolijas riska mazināšanai, 2 no 8 sievietēm izveidojās trombi, kas izraisīja vārstuļa blokādi un mātes un augļa nāvi. Ir saņemti atsevišķi pēcreģistrācijas ziņojumi par vārstuļu trombozi grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuras lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm var būt lielāks trombembolijas risks.

Gados vecāki cilvēki

Lietojot profilaktisku devu, gados vecākiem cilvēkiem nav novērota palielināta nosliece uz asiņošanu. Lietojot terapeitisku devu, gados vecākiem pacientiem (īpaši pacientiem no astoņdesmit gadu vecuma) var būt palielināts asiņošanas komplikāciju risks. Pacientiem pēc 75 gadu vecuma, kuriem ārstē STEMI, ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība, un var apsvērt devas samazināšanu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

- Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem palielinās enoksaparīna nātrija sāls ietekme, kas palielina asiņošanas risku. Šiem pacientiem ieteicams veikt rūpīgu klīnisku uzraudzību, un var apsvērt bioloģisku uzraudzību, veicot anti-Xa aktivitātes mērījumu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).
- Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15-30 ml/min) ieteicama terapeitiskās un profilaktiskās devas pielāgošana, jo ir būtiski palielināta enoksaparīna nātrija sāls ietekme (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ieteikumu par devas pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min) nav.

Aknu darbības traucējumi

Palielinātas asiņošanas iespējamības dēļ enoksaparīna nātrija sāls piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi. Devas pielāgošana, pamatojoties uz anti-Xa līmeņa uzraudzību, pacientiem ar aknu cirozi nav uzticama un netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Neliela ķermeņa masa

Sievietēm ar nelielu ķermeņa masu (<45 kg) un vīriešiem ar nelielu ķermeņa masu (<57 kg), lietojot profilaktisku devu (nekoriģējot atbilstoši ķermeņa masai), novērota enoksaparīna nātrija sāls ietekmes pastiprināšanās, kas var radīt palielinātu asiņošanas risku. Tāpēc šādiem pacientiem ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aptaukošanos

Pacientiem ar aptaukošanos ir lielāks trombembolijas risks. Profilaktisku devu drošums un efektivitāte pacientiem ar aptaukošanos (KMI >30 kg/m²) nav pilnībā noteikta, un nav vienprātības par devu pielāgošanu. Rūpīgi jāvēro, vai šādiem pacientiem nerodas trombembolijas pazīmes un simptomi.

Hiperkaliēmija

Heparīni var nomākt aldosterona sekrēciju virsnierēs, izraisot hiperkaliēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem ar cukura diabētu, hronisku nieru mazspēju vai esošu metabolisku acidozi, kā arī pacientiem, kuri lieto zāles, par kurām zināms, ka tās palielina kālija daudzumu organismā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Regulāri jānosaka kālija koncentrācija plazmā, it īpaši riska grupas pacientiem.

Benzilspirts

Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Benzilspirta intravenoza ievadīšana ir saistīta ar nopietnām blakusparādībām un nāvi zīdaiņiem (smakšanas sindroms – *gasping syndrome*) (skatīt 4.3. apakšpunktu). Minimālais benzilspirta daudzums, kas izraisa toksicitāti, nav zināms. Benzilspirts var izraisīt toksiskas reakcijas arī zīdaiņiem un bērniem līdz 3 gadu vecumam, palielināta uzkrāšanās riska dēļ.

Benzilspirta uzkrāšanās un toksicitātes (metaboliskā acidoze) riska dēļ pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem vai grūtniecēm lielus daudzumus benzilspirta saturošas zāles ir jālieto piesardzīgi, un tikai, ja nepieciešams.

Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā ieteicamo devu diapazonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze

Par akūtu ģeneralizētu ekzantematozu pustulozi (AGEP) saistībā ar enoksaparīna lietošanu ir ziņots biežumā “nav zināmi”. Zāļu parakstīšanas brīdī pacientiem jāizstāsta par tās pazīmēm un simptomiem un jālūdz rūpīgi novērot ādas reakcijas. Ja parādās pazīmes un simptomi, kuri liecina par šādu reakciju, nekavējoties jāpārtrauc enoksaparīna lietošana un jāapsver alternatīva ārstēšanas metode (pēc vajadzības).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama:

Zāles, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas ir ieteicams pārtraukt lietot dažus līdzekļus, kas ietekmē hemostāzi, ja vien tie nav absolūti indicēti. Ja kombinācija ir indicēta, enoksaparīna nātrija sāls jālieto, nepieciešamības gadījumā nodrošinot rūpīgu klīnisko un laboratorisko uzraudzību. Tādas zāles ir, piemēram:

- sistēmiski salicilāti, acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās un NPL, tai skaitā ketorolaks;
- citi trombolītiskie līdzekļi (piemēram, alteplāze, reteplāze, streptokināze, tenekteplāze, urokināze) un antikoagulanti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība:

Šādas zāles vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli var lietot, ievērojot piesardzību:

- *Citas hemostāzi ietekmējošas zāles, piemēram:*
 - trombocītu agregācijas inhibitori, arī acetilsalicilskābe antiagreganta devā (kardioprotekcijai), klopidoģrels, tiklopidīns un glikoproteīna IIb/IIIa antagonisti, kas indicēti akūta koronārā sindroma ārstēšanai, – asiņošanas riska dēļ;
 - dekstrāns 40;
 - sistēmiskie glikokortikosteroīdi.

- *Zāles, kuras paaugstina kālija līmeni*

Zāles, kas paaugstina kālija līmeni serumā, drīkst lietot vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli, ja vien tiek nodrošināta rūpīga klīniskā un laboratoriskā uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Cilvēkiem nav pierādīts, ka enoksaparīns šķērsotu placentāro barjeru otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā. Informācija par pirmo trimestri nav pieejama.

Pētījumos ar dzīvniekiem fetotoksicitātes vai teratogenitātes pazīmes nav konstatētas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka placentu enoksaparīns šķērso minimāli. Enoksaparīna nātrija sāli grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja ārsts to uzskata par viennozīmīgi nepieciešamu.

Rūpīgi jāvēro, vai grūtniecēm, kuras lieto enoksaparīna nātrija sāli, nerodas asiņošana vai pārmērīga antikoagulācija, un viņas jābrīdina par asiņošanas risku. Kopumā dati liecina, ka nav pierādīts palielināts asiņošanas, trombocitopēnijas vai osteoporozes risks, salīdzinot ar sievietēm, kuras nav grūtnieces, izņemot risku grūtniecēm ar sirds vārstuļu protēzēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja ir plānota epidurālā anestēzija, pirms tās ieteicams atteikties no ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tā kā benzilspirts var šķērsot placentu, ieteicams lietot zāļu formu, kas nesatur benzilspirtu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nemainīts enoksaparīns cilvēkam izdalās krūts pienā. Žurkām laktācijas periodā enoksaparīns vai tā metabolīti pienā nonāk ļoti nelielā daudzumā.

Enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās pēc perorālas lietošanas ir maz ticama. Inhixa var lietot laktācijas periodā.

Fertilitāte

Klīnisku datu par enoksaparīna nātrija sāls ietekmi uz fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta nekāda ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enoksaparīna nātrija sāls neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Enoksaparīna nātrija sāls vērtēts vairāk kā 15 000 pacientu, kuri lietojuši enoksaparīna nātrija sāli klīniskajos pētījumos. Tie ietvēra 1776 DzVT profilakses gadījumus pēc oetopēdiskas vai vēdera dobuma operācijas pacientiem ar trombembolisku komplikāciju risku, 1169 DzVT profilakses gadījumus pacientiem ar akūtu slimību un smagiem kustību ierobežojumiem, 559 DzVT ārstēšanas gadījumus ar PE vai bez tās, 1578 nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanas gadījumus un 10 176 akūta STEMI ārstēšanas gadījumus.

Enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma šajos klīniskajos pētījumos bija atkarīga no indikācijām. Enoksaparīna nātrija sāls deva dziļo vēnu trombozes profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas vai akūti slimiem pacientiem ar ierobežotu kustību spēju bija 4000 SV (40 mg) subkutāni vienreiz dienā.

Ārstējot DzVT ar PE vai bez tās, enoksaparīna nātrija sāls deva pacientiem, kuriem to lietoja, bija vai nu 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām vai 150 SV/kg (1,5 mg/kg) subkutāna deva

vienreiz dienā. Klīniskajos pētījumos par nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanu deva bija 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām, bet klīniskajā pētījumā par akūta STEMI ārstēšanu enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma bija 3000 SV (30 mg) intravenoza bolus injekcija, pēc tam lietojot 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām.

Klīniskajos pētījumos biežākās ziņotās blakusparādības bija asiņošana, trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4. apakšpunktu un sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts").

Enoksaparīna drošuma profils ilgstošai DzVT un PE ārstēšanai pacientiem ar aktīvu vēzi ir līdzīgs enoksaparīna drošuma profilam DzVT un PE ārstēšanai.

Ārstējot ar enoksaparīnu, ir saņemti ziņojumi par akūtu ģeneralizētu ekzantematozu pustulozi (AGEP) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Citas klīniskajos pētījumos novērotās un pēcreģistrācijas periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības (ar * apzīmētas pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības).

Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\leq 1/10$), bieži ($\leq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\leq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\leq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži: asiņošana, hemorāģiska anēmija*, trombocitopēnija, trombocitoze

Reti: eozinofīlija*

Reti: imūnalerģiskas trombocitopēnijas ar trombozi gadījumi; dažos no tiem kā trombozes komplikācija bija orgānu infarkts vai locekļu išēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: alerģiska reakcija

Reti: anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, tai skaitā šoks*

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes*

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Reti: spināla hematoma* (vai neiraksiāla hematoma). Šo reakciju rezultātā radušies dažādas pakāpes neiroloģiski bojājumi, tai skaitā ilgstoša vai paliekoša paralīze (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: paaugstināts aknu enzīmu līmenis (galvenokārt transamināzes, kuru koncentrācija > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu)

Retāk: hepatocelulārs aknu bojājums*

Reti: holestātisks aknu bojājums*

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: nātrene, nieze, eritēma

Retāk: bullozs dermatīts

Reti: alopēcija*

Reti: ādas vaskulīts*, ādas nekroze*, kas parasti rodas injekcijas vietā (pirms šiem notikumiem parasti bijusi purpura vai eritematozi, sāpīgi ādas bojājumi ar infiltrāciju).

Mezglīņi injekcijas vietā* (iekaisuma mezgliņi, kas nebija cistiski enoksaparīna ieslēgumi). Tie izzūd pēc dažām dienām, un tiem nevajadzētu būt par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai.

Nav zināmi: akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze (AGEP).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Reti: osteoporoze* pēc ilgstošas terapijas (kuras ilgums pārsniedz 3 mēnešus)

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: hematoma injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, cita reakcija injekcijas vietā (piemēram, tūska, asiņošana, paaugstināta jutība, iekaisums, sacietējums, sāpes vai reakcija)

Retāk: lokāls kairinājums; ādas nekroze injekcijas vietā

Izmeklējumi

Reti: hiperkaliēmija (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošana

Tā ietvēra apjomīgu asiņošanu, kas kopumā novērota 4,2% pacientu (ķirurģiskie pacienti). Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls iznākums. Ķirurģiskajiem pacientiem asiņošanas komplikācijas uzskatīja par būtiskām: (1) ja asiņošana izraisījusi būtisku klīnisku notikumu; (2) ja tā saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos par ≤ 2 g/dl vai 2 vai vairāk asins preparātu vienību pārlišanu. Retroperitoneāla un intrakraniāla asiņošana vienmēr tika uzskatīta par būtisku.

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, asiņošana var rasties šādu saistīto riska faktoru klātbūtnē: organiski bojājumi, kas var asiņot, invazīvas procedūras vai vienlaicīga hemostāzi ietekmējošu zāļu lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<i>Ļoti bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Reti:</i> Retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a	<i>Ļoti bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Retāk:</i> Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži^b:</i> Asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Reti:</i> Retroperitoneāla asiņošana	<i>Bieži:</i> Asiņošana ^a <i>Retāk:</i> Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana

^a: piemēram, hematoma, ekhimoze, izņemot ekhimozi injekcijas vietā, brūces hematoma, hematūrija, asiņošana no deguna un gastrointestināla asiņošana.

^b: biežums, pamatojoties uz retrospektīvu reģistra pētījumu, kurā piedalījās 3526 pacientus (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4 apakšpunktu – trombocītu skaita kontrole)

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Ilgstoša DzVT un PE ārstēšana pacientiem ar aktīvu vēzi	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<i>Ļoti bieži:</i> Trombocitozē ^β <i>Bieži:</i> Trombocitopēnija	<i>Retāk:</i> Trombocitopēnija	<i>Ļoti bieži:</i> Trombocitozē ^β <i>Bieži:</i> Trombocitopēnija	<i>Nav zināmi:</i> Trombocitopēnija	<i>Retāk:</i> Trombocitopēnija	<i>Bieži:</i> Trombocitozē ^β Trombocitopēnija <i>Ļoti reti:</i> Imūnalerģiska trombocitopēnija

^β: Trombocītu koncentrācijas palielināšanās >400 g/l

Pediatriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte bērniem nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Benzilspirta intravenoza ievadīšana ir saistīta ar nopietnām blakusparādībām un nāvi zīdaiņiem (smakšanas sindroms – *gasping syndrome*) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Benzilspirts var izraisīt toksiskas reakcijas zīdaiņiem un bērniem līdz 3 gadu vecumam palielināta uzkrāšanās riska dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamajām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakta informāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Enoksaparīna nātrija sāls nejauša pārdozēšana pēc intravenozas, ekstrakorporālas vai subkutānas ievadīšanas var izraisīt hemorāģiskas komplikācijas. Pēc perorālu, pat lielu, devu lietošanas enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās ir maz iespējama.

Ārstēšana

Antikoagulanta ietekmi lielā mērā var neitralizēt, lēni intravenozi injicējot protamīnu. Protamīna deva ir atkarīga no injicētās enoksaparīna nātrija sāls devas; 1 mg protamīna neitralizē 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta ietekmi, ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts iepriekšējo 8 stundu laikā. Ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts vairāk nekā 8 stundas pirms protamīna lietošanas vai ja noteikts, ka nepieciešama otra protamīna deva, var ievadīt 0,5 mg protamīna infūziju uz 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls. Ja pēc enoksaparīna nātrija sāls injicēšanas pagājušas vairāk kā 12 stundas, protamīna ievadīšana var nebūt nepieciešama. Tomēr, pat lietojot lielas protamīna devas, enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitāte nekad netiek neitralizēta pilnībā (maksimāli aptuveni 60% apmērā) (skatīt protamīna sāļu parakstīšanas informāciju).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, heparīna grupa. ATĶ kods: B01A B05

Inhixa ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamiskā iedarbība

Enoksaparīns ir LMWH, kura vidējā molmasa ir aptuveni 4500 daltonu, kurā standarta heparīnam raksturīgā antitrombotiskā un antikoagulanta aktivitāte ir disociēta. Aktīvā viela ir nātrija sāls.

In vitro attīrītā sistēmā enoksaparīna nātrija sāļi ir augsta anti-Xa aktivitāte (aptuveni 100 SV/mg) un zema anti-IIa vai antitrombīna aktivitāte (aptuveni 28 SV/mg), ar attiecību 3,6. Cilvēka organismā šo antikoagulanta aktivitāti mediē antitrombīns III (ATIII), rezultātā radot antitrombotisku aktivitāti.

Papildus enoksaparīna anti-Xa/IIa aktivitātei tā papildu antitrombotiskās un pretiekaisuma īpašības ir konstatētas veselām pētāmajām personām un pacientiem, kā arī preklīniskajos modeļos. Tās ietver no ATIII atkarīgu citu asinsreces faktoru, piemēram, VIIa faktora, inhibīciju, endogēnā audu faktora ceļa inhibitora (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI) izdalīšanās indukciju, kā arī samazinātu fon Vilebranda faktora (*von Willebrand factor*, vWF) izdalīšanos no asinsvadu endotēlija asinsritē. Zināms, ka šie faktori veicina enoksaparīna nātrija sāls vispārējo antitrombotisko darbību. Lietojot profilaktiski, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē aPTL. Lietojot terapeitiski, aPTL maksimālās aktivitātes laikā var būt 1,5–2,2 reizes ilgāks salīdzinājumā ar kontroles laiku.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ar ķirurģisku operāciju saistītas venozas trombembolijas profilakse

Paildzināta VTE profilakse pēc ortopēdiskas operācijas

Dubultmaskētā pētījumā par paildzinātu profilaksi pacientiem, kuriem veic gūžas protezēšanas operāciju, 179 pacienti bez venozas trombembolijas, kuri hospitalizācijas laikā sākotnēji saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) subkutāni, tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=90) vienreiz dienā subkutāni, vai placebo (n=89). DzVT sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā; netika saņemti ziņojumi par PE. Būtiska asiņošana neradās.

Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā subkutāni n (%)	Placebo vienreiz dienā subkutāni n (%)
Visi paildzinātajā profilaksē ārstētie pacienti	90 (100)	89 (100)
Kopējais VTE gadījumu daudzums (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimāla DzVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p vērtība salīdzinājumā ar placebo = 0,008

[#]p vērtība salīdzinājumā ar placebo = 0,537

Otrajā dubultmaskētajā pētījumā 262 pacienti bez venozas trombembolijas, kuriem veica gūžas protezēšanas operāciju un kuri hospitalizācijas laikā sākotnēji saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) subkutāni, tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai

nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=131) vienreiz dienā subkutāni, vai placebo (n=131). Līdzīgi kā pirmajā pētījumā, VTE sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā, vērtējot gan kopējo VTE gadījumu skaitu (21 enoksaparīna nātrija sāls grupā [16%] un 45 placebo grupā [34,4%]; $p=0,001$), gan proksimālas DzVT gadījumu skaitu (8 enoksaparīna nātrija sāls grupā [6,1%] un 28 placebo grupā [21,4%]; $p<0,001$). Starp enoksaparīna nātrija sāls un placebo grupu nekonstatēja būtiskas asiņošanas biežuma atšķirības.

Paildzināta VTE profilakse pēc onkoloģiskas ķirurģiskas operācijas

Dubultmaskētā daudzcentru pētījumā salīdzināja profilakses ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu un vienas nedēļas shēmu, vērtējot drošumu un efektivitāti 332 pacientiem, kam veica plānveida operāciju saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī. Pacienti 6 līdz 10 dienu garumā katru dienu saņēma enoksaparīna nātrija sāli (4000 SV (40 mg) subkutāni), un pēc tam pēc nejaušības principa tika sadalīti grupās, lai vēl 21 dienas garumā saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli, vai placebo. 25. un 31. dienā vai agrāk, ja radās venozas trombembolijas simptomi, veica abpusēju venogrāfiju. Pacientus novēroja trīs mēnešus. Profilakse ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu garumā pēc ķirurģiskas operācijas saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī būtiski samazināja venogrāfiski pierādītas trombozes sastopamību salīdzinājumā ar profilaksi, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienas nedēļas garumā. Venozas trombembolijas biežums dubultmaskētā perioda beigās bija 12,0 % (n=20) placebo grupā un 4,8% (n=8) enoksaparīna nātrija sāls grupā; $p=0,02$. Tāda atšķirība bija saglabājusies arī pēc trim mēnešiem [13,8% salīdzinājumā ar 5,5% (n=23 salīdzinājumā ar 9), $p=0,01$]. Dubultmaskētajā vai novērošanas posmā nebija atšķirību asiņošanas vai citu komplikāciju biežuma ziņā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību, kas varētu ierobežot kustību spēju

Dubultmaskētā, daudzcentru, paralēlu grupu pētījumā enoksaparīna nātrija sāli 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā subkutāni salīdzināja ar placebo DzVT profilaksē terapeitiskiem pacientiem ar būtiski ierobežotu kustību spēju akūtas slimības laikā (ko definēja kā <10 metrus lielu nostāigāto attālumu ≤ 3 dienu laikā). Šajā pētījumā piedalījās pacienti ar sirds mazspēju (III vai IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas); akūtu respiratoru mazspēju vai komplikētu hronisku respiratoru nepietiekamību, un akūtu infekciju vai akūtu reimatismu; ja šie traucējumi bija saistīti ar vismaz vienu VTE riska faktoru (vecums ≥ 75 gadi, vēzis, iepriekš bijusi VTE, aptaukošanās, varikozas vēnas, hormonālā terapija vai hroniska sirds vai respiratora mazspēja).

Pavisam pētījumā tika iesaistīti 1102 pacienti, un 1073 pacienti saņēma šīs zāles. Ārstēšana turpinājās 6 līdz 14 dienas (ilguma mediāna 7 dienas). Lietots devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā subkutāni, enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja VTE sastopamību salīdzinājumā ar placebo. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) vienreiz dienā subkutāni n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā subkutāni n (%)	Placebo n (%)
Visi akūtas slimības laikā zāles saņēmušie terapeitiskie pacienti	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimāla DzVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venoza trombembolija, kas ietvēra DzVT, PE un nāvi, par kuras cēloni uzskatīja trombemboliju

* p vērtība salīdzinājumā ar placebo = 0,0002

Aptuveni 3 mēnešus pēc iesaistīšanas pētījumā VTE sastopamība enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) terapijas grupā bija saglabājusies būtiski mazāka nekā placebo grupā. Kopējais un būtiskas asiņošanas biežums placebo grupā bija attiecīgi 8,6% un 1,1%, enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) grupā — 11,7% un 0,3%, bet enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) grupā — 12,6% un 1,7%.

DzVT ar vai bez PE ārstēšana

Daudzcentru, paralēlo grupu pētījumā 900 pacienti ar akūtu DzVT apakšējās ekstremitātēs un ar PE vai bez tās tika randomizēti, lai stacionārā apstākļos saņemtu vai nu (i) enoksaparīna nātrija sāli 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā subkutāni, vai (ii) enoksaparīna nātrija sāli 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām subkutāni, vai (iii) heparīna intravenozu *bolus* injekciju (5000 SV), pēc tam lietojot nepārtrauktu infūziju (ko ievadīja, lai panāktu aPTL no 55 līdz 85 sekundēm). Pavisam pētījumā tika randomizēti 900 pacienti, un visi pacienti saņēma šīs zāles. Visi pacienti saņēma arī varfarīna nātrija sāli (deva koriģēta atbilstoši protrombīna laikam, lai panāktu INR vērtību no 2,0 līdz 3,0); to sāka lietot 72 stundu laikā pēc tam, kad tika sāktas enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapija, un to turpināja lietot 90 dienu garumā. Enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapiju lietoja vismaz 5 dienas vai līdz brīdim, kad tika sasniegta varfarīna nātrija sāls INR mērķa vērtība. Abas enoksaparīna nātrija sāls shēmas bija ekvivalentas standarta heparīna terapijai, mazinot venozas trombembolijas (DzVT un/vai PE) recidīva risku. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā subkutāni n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā subkutāni n (%)	Heparīna intravenozā terapija, kas bija koriģēta atbilstoši aPTL n (%)
Visi zāles saņēmušie pacienti ar DzVT un PE vai bez tās	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Tikai DzVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimāla DzVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venozā trombembolija (DzVT un/vai PE)

*95% ticamības intervāls, vērtējot kopējā VTE gadījumu skaita atšķirības starp ārstēšanas grupām, bija šāds:

- enoksaparīna nātrija sāls vienreiz dienā salīdzinājumā ar heparīnu (no -3,0 līdz 3,5);
- enoksaparīna nātrija sāls ik pēc 12 stundām salīdzinājumā ar heparīnu (no -4,2 līdz 1,7).

Būtiskas asiņošanas biežums enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā grupā bija 1,7%, enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1,0 mg/kg) divreiz dienā grupā — 1,3%, bet heparīna grupā — 2,1%.

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ilgstoša ārstēšana un recidīvu profilakse pacientiem ar aktīvu vēzi

Klīniskajos pētījumos ar ierobežotu pacientu skaitu recidivējošas venozās trombembolijas (VTE) biežuma rādītāji pacientiem, kuri tika ārstēti ar enoksaparīnu vienu vai divas reizes dienā 3 līdz 6 mēnešus, un pacientiem, kuri saņēma varfarīnu, ir salīdzināmi.

Efektivitāte reālās dzīves apstākļos tika novērtēta 4451 pacienta grupā ar simptomātisku VTE un aktīvu vēzi no daudznacionālā VTE un citu trombotisku stāvokļu pacientu reģistra RIETE. 3526

pacienti saņēma subkutāni enoksaparīnu līdz 6 mēnešiem, bet 925 pacienti saņēma subkutāni tinzaparīnu vai dalteparīnu. No 3526 pacientiem, kuri tika ārstēti ar enoksaparīnu, 891 pacients saņēma 1,5 mg/kg vienu reizi dienā kā sākotnējo terapiju, ārstēšanu turpinot 6 mēnešus (tikai vienu reizi dienā), 1854 pacienti saņēma sākotnēji 1,0 mg/kg divas reizes dienā, ārstēšanu turpinot 6 mēnešus, (tikai divas reizes dienā), un 687 pacienti kā sākotnējo terapiju saņēma 1,0 mg/kg divas reizes dienā, kam sekoja turpmāka ārstēšana 6 mēnešus ar 1,5 mg/kg vienu reizi dienā (divas reizes dienā - vienu reizi dienā). Vidējais ārstēšanas ilgums un mediāna līdz ārstēšanās shēmas maiņai bija attiecīgi 17 dienas un 8 dienas. Starp abām grupām nebija būtisku atšķirību attiecībā uz VTE recidīvu biežumu (skatīt tabulu), pie kam enoksaparīns atbilst iepriekš noteiktajam efektivitātes kritērijam 1,5 (HR koriģēts ar attiecīgiem kovariātiem 0,817, 95% TI: 0,499-1,336). Starp abām grupām nebija statistiski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz lielas asiņošanas (letālas vai bez letāla iznākuma) un nāves (jebkādu iemeslu dēļ) relatīvo risku (skatīt tabulu).

Tabula. Efektivitātes un drošuma rezultāti RIETECAT pētījumā

Rezultāts	Enoksaparīns n=3526	Cits LMWH n=925	Pielāgotas bīstamības koeficienti – enoksaparīns/cits LMWH [95% ticamības intervāls]
VTE recidīvs	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Liela asiņošana	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Neliela asiņošana	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Letālie gadījumi	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Tālāk ir sniegts pārskats par pacientu, kuri ir pabeiguši 6 mēnešu ārstēšanās kursu, rezultātiem katrā ārstēšanas shēmā, kas izmantota RIETECAT pētījumā:

Tabula. 6 mēnešu rezultāti pacientiem, kuri pabeidza 6 mēnešu ārstēšanās kursu dažādās shēmās

Rezultāts N (%) (95% TI)	Enoksap arīns visās shēmās	Enoksaparīns visās shēmās					ES atļauti LMWH
		Enoksap arīns 1x dienā	Enoksap arīns 2x dienā	Enoksap arīns 2x- 1x dienā	Enoksap arīns 1x- 2x dienā	Enoksap arīns Vairāk nekā viena maiņa	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE recidīvs	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%)
Liela asiņošana (letāla un bez letāla iznākuma)	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%)
Neliela asiņošana ar klīnisku nozīmi	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%)
Nāve jebkādu iemeslu dēļ	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%)

Letāla PE vai ar asiņošanu saistīta nāve	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 dati ar 95% TI							

Nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 3171 pacients, kas bija iesaistīts pētījumā nestabilas stenokardijas vai miokarda infarkta bez Q zoba akūtā fāzē, tika randomizēti, lai kopā ar acetilsalicilskābi (no 100 līdz 325 mg dienā) saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli devā 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām, vai nefrakcionētu heparīnu intravenozi ik pēc 12 stundām, pielāgojot terapiju atkarībā no aPTL. Pacienti vajadzēja būt ārstētiem slimnīcā vismaz 2 un ne vairāk kā 8 dienas līdz klīniskā stāvokļa stabilizēšanai, revaskularizācijas procedūrām vai izrakstīšanai no slimnīcas. Pacienti bija jānovēro līdz 30 dienu garumā. Salīdzinot ar heparīnu, enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja kombinēto stenokardijas, miokarda infarkta un nāves sastopamību: 14. dienā tas bija samazinājies no 19,8 līdz 16,6% (relatīvā riska samazinājums par 16,2%). Šāds kombinētās sastopamības samazinājums bija saglabājies arī pēc 30 dienām (no 23,3 līdz 19,8%; relatīvā riska samazinājums par 15%).

Nebija būtisku atšķirību, vērtējot būtisku asiņošanu, lai gan asiņošana subkutānas injekcijas vietā bija biežāka.

Akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 20 479 pacienti ar STEMI, kas bija piemēroti fibrinolītiskās terapijas saņemšanai, tika randomizēti, lai saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli vienā 3000 SV (30 mg) intravenozā bolus injekcijā apvienojumā ar 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutānu devu, pēc tam ik pēc 12 stundām ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutānas injekcijas veidā, vai intravenozi nefrakcionētu heparīnu, kas pielāgots aPTL, 48 stundu garumā. Visi pacienti vismaz 30 dienu garumā tika ārstēti arī ar acetilsalicilskābi. Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem no 75 gadu vecuma enoksaparīna nātrija sāls dozēšanas stratēģija tika pielāgota. Enoksaparīna nātrija sāls subkutānas injekcijas veica līdz pacienta izrakstīšanai no slimnīcas vai maksimāli astoņu dienu garumā (kas ir agrāk).

4716 pacientiem veica perkutānu koronāro intervenci ar antitrombotisku terapiju, lietojot maskētas pētāmās zāles. Tāpēc enoksaparīna nātrija sāls grupas pacientiem PCI veica, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (nemainot zāles) un izmantojot iepriekšējos pētījumos aprobēto shēmu, tas ir, nelietojot papildu devas, ja pēdējā subkutānās ievadīšanas reize bijusi mazāk nekā 8 stundas pirms balona piepūšanas, vai intravenozas bolus injekcijas veidā ievadot 30 SV/kg (0,3 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls, ja pēdējā subkutānās ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas. Enoksaparīna nātrija sāls, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, būtiski samazināja primārā mērķa kritēriju, kas bija kombinēts un ietvēra nāvi jebkāda cēloņa dēļ vai atkārtotu miokarda infarktu pirmo 30 dienu laikā pēc randomizācijas, sastopamību [9,9 procenti enoksaparīna nātrija sāls grupā un 12,0 procenti nefrakcionētā heparīna grupā]; relatīvā riska samazinājums bija 17 procenti ($p < 0,001$). Ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli priekšrocības, par ko liecina vairāki efektivitātes raksturlielumi, parādījās pēc 48 stundām, kad bija vērojama atkārtota miokarda infarkta relatīvā riska samazināšanās par 35%, salīdzinot ar nefrakcionētā heparīna terapiju ($p < 0,001$).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primāro mērķa kritēriju bija nemainīga visās nozīmīgākajās apakšgrupās, arī dalot pacientus pēc vecuma, dzimuma, infarkta lokalizācijas, diabēta anamnēzē, iepriekš bijuša miokarda infarkta, lietotā fibrinolītiskā līdzekļa veida un laika līdz ārstēšanai ar pētāmajām zālēm.

Ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, bija būtiska terapeitiska priekšrocība pacientiem, kuriem 30 dienu laikā pēc randomizācijas veica perkutānu koronāro intervenci (relatīvā riska samazinājums par 23 procentiem), vai pacientiem, kuri saņēma terapeitisku ārstēšanu (relatīvā riska samazinājums par 15 procentiem, attiecībā uz mijiedarbību $p = 0,27$).

30 dienu saliktais mērķa kritērijs, kas ietvēra nāvi, atkārtotu miokarda infarktu vai intrakraniālu asiņošanu (tīrā klīniskā ieguvuma raksturlielums) enoksaparīna nātrija sāls grupā radās būtiski retāk (10,1%; $p < 0,0001$) nekā heparīna grupā (12,2%), kas atbilst relatīvā riska samazinājumam par 17% par labu ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli.

Būtiskas asiņošanas sastopamība pēc 30 dienām enoksaparīna nātrija sāls grupā bija būtiski lielāka (2,1%; $p < 0,0001$) nekā heparīna grupā (1,4%). Enoksaparīna nātrija sāls grupā bija lielāka gastrointestinālas asiņošanas sastopamība (0,5%) nekā heparīna grupā (0,1%), bet intrakraniālas asiņošanas sastopamība abās grupās bija līdzīga (0,8% enoksaparīna nātrija sāls grupā un 0,7% heparīna grupā).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primārajiem vērtētajiem raksturlielumiem, kas tika novērota pirmo 30 dienu laikā, saglabājās 12 mēnešus ilgā novērošanas periodā.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz literatūras datiem, enoksaparīna nātrija sāls lietošana 4000 SV (40 mg) devā pacientiem ar cirozi (B-C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir droša un efektīvi novērš portālo vēnu trombozi. Jāņem vērā, ka literatūras pētījumiem var būt ierobežojumi. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, jo šiem pacientiem ir palielināta asiņošanas iespējamība (skatīt 4.4. apakšpunktu), un oficiāli devas noteikšanas pētījumi pacientiem ar cirozi (A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav veikti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārējais raksturojums

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskie raksturlielumi pētīti galvenokārt attiecībā uz plazmas anti-Xa aktivitātes laiku un arī attiecībā uz anti-IIa aktivitāti, lietojot ieteikto devu, pēc vienreizējas un atkārtotas subkutānas ievadīšanas un pēc vienreizējas intravenozas ievadīšanas. Kvantitatīvi anti-Xa un anti-IIa farmakokinētisko aktivitāti noteica, izmantojot validētas amidolītiskās metodes.

Uzsūkšanās

Enoksaparīna nātrija sāls absolūtā biopieejamība pēc subkutānas injekcijas, ņemot vērā anti-Xa aktivitāti, ir tuvu 100%.

Var izmantot atšķirīgas devas un zāļu formas, kā arī dozēšanas shēmas.

Vidējā maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā vērojama 3 līdz 5 stundas pēc subkutānas injekcijas un atbilst aptuveni 0,2, 0,4, 1,0 un 1,3 anti-Xa SV/ml pēc tam, kad vienreizējas subkutānas injekcijas veidā ievadīta attiecīgi 2000 SV, 4000 SV, 100 SV/kg vai 150 SV/kg deva (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg vai 1,5 mg/kg).

3000 SV (30 mg) intravenoza *bolus* injekcija, pēc kuras tūlīt sāka lietot 100 SV/kg (1 mg/kg) subkutāni ik pēc 12 stundām, izraisīja sākotnējo maksimālo anti-Xa aktivitātes līmeni 1,16 SV/ml ($n=16$) un vidējo iedarbību, kas atbilst 88% no iedarbības līdzsvara koncentrācijā. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā ārstēšanas dienā.

Pēc 4000 SV (40 mg) atkārtotas subkutānas ievadīšanas vienreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem vienreiz dienā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā dienā, un vidējā iedarbība ir par aptuveni 15% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas. Pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas subkutānas ievadīšanas divreiz dienā līdzsvara fāze tiek sasniegta laikā no 3. līdz 4. dienai, un vidējā iedarbība ir aptuveni par 65% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas lietošanas, bet vidējā maksimālā un zemākā anti-Xa aktivitāte ir attiecīgi aptuveni 1,2 un 0,52 SV/ml.

Injekcijas tilpums un devas koncentrācija 100–200 mg/ml robežās neietekmē farmakokinētiskos raksturlielumus veseliem brīvprātīgajiem.

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika ieteicamo devu diapazonā šķiet lineāra.

Mainība vienam pacientiem un starp pacientiem ir zema. Pēc atkārtotas subkutānas ievadīšanas zāles neuzkrājas.

Anti-IIa aktivitāte plazmā pēc subkutānas ievadīšanas ir aptuveni desmit reižu mazāka nekā anti-Xa aktivitāte. Vidējo maksimālo anti-IIa aktivitāti novēro aptuveni 3–4 stundas pēc subkutānas injekcijas,

un pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas divreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas vienreiz dienā tā ir attiecīgi 0,13 SV/ml un 0,19 SV/ml.

Izkliede

Enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitātes izklijes tilpums ir aptuveni 4,3 litri, un tas ir gandrīz tāds pats kā asiņu tilpums.

Biotransformācija

Enoksaparīna nātrija sāls galvenokārt metabolizējas aknās, desulfurējoties un/vai depolimerizējoties līdz savienojumiem ar mazāku molmasu un daudz mazāku bioloģisko aktivitāti.

Eliminācija

Enoksaparīna nātrija sāls ir viela, kurai raksturīgs zems klīrenss: vidējais anti-Xa plazmas klīrenss pēc 6 stundas ilgas intravenozas infūzijas, kurā ievadīta deva 150 SV/kg (1,5 mg/kg), ir 0,74 l/h.

Eliminācija notiek vienā fāzē, un eliminācijas pusperiods pēc vienas subkutānas devas ir aptuveni 5 stundas, bet pēc atkārtotām subkutānām devām tas ir aptuveni līdz 7 stundām.

Aktīvo fragmentu renālais klīrenss veido aptuveni 10% no ievadītās devas, bet kopējā aktīvo un neaktīvo fragmentu izvadīšana caur nierēm — 40% no devas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, enoksaparīna nātrija sāls kinētikas raksturlielumi gados vecākiem cilvēkiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem cilvēkiem neatšķiras, ja vien ir normāli nieru darbības rādītāji. Tomēr, tā kā ir zināms, ka līdz ar vecumu pavājinās nieru darbība, gados vecākiem pacientiem var būt samazināta enoksaparīna nātrija sāls eliminācija (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar progresējušu cirozi, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā, lielāks aknu darbības traucējumu smagums (vērtējot pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bija saistīts ar mazāku maksimālo anti-Xa aktivitāti. Šāds samazinājums galvenokārt bija saistīts ar samazinātu ATIII koncentrāciju, kas rodas sekundāri samazinātai ATIII sintēzei pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Līdzsvara koncentrācijā novērota lineāra sakarība starp anti-Xa plazmas klīrensu un kreatinīna klīrensu, kas liecina par samazinātu enoksaparīna nātrija sāls klīrensu pacientiem ar pavājinātu nieru darbību. Anti-Xa aktivitāte, par ko liecina zemlīknes laukums (AUC), līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas subkutānas ievadīšanas vieglu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 30–50 ml) ir nedaudz palielināta. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) AUC līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas subkutānas ievadīšanas ir būtiski — vidēji par 65% — lielāks (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Hemodialīze

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika pēc vienreizējas 25 SV, 50 SV vai 100 SV/kg devas intravenozas ievadīšanas (0,25, 0,50 vai 1,0 mg/kg) izrādījās līdzīga kā kontroles populācijā, lai gan AUC bija divreiz lielāks nekā kontroles grupā.

Ķermeņa masa

Pēc atkārtotas subkutānas ievadīšanas 150 SV/kg (1,5 mg/kg) devā anti-Xa aktivitātes vidējais AUC līdzsvara koncentrācijā veseliem brīvprātīgajiem ar aptaukošanos (KMI 30–48 kg/m²) ir nedaudz

lielāks nekā kontroles grupas dalībniekiem, kuriem nav aptaukošanās, taču maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā nav palielināta. Pacientiem ar aptaukošanos ir mazāks ķermeņa masai pielāgotais klīrenss, ievadot subkutāni

Kad devas tika ievadītas, nekorģējot pēc ķermeņa masas, atklājās, ka pēc vienas subkutāni ievadītas 4000 SV (40 mg) devas anti-Xa iedarbība sievietēm ar nelielu svaru (<45 kg) ir par 52% spēcīgāka, bet vīriešiem ar nelielu svaru (<57 kg) — par 27% spēcīgāka nekā kontroles grupas personām ar normālu ķermeņa masu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Lietojot vienlaicīgi, nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp enoksaparīna nātrija sāli un trombolītiskajiem līdzekļiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Izņemot enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta iedarbību, citas nelabvēlīgas reakcijas, lietojot 15 mg/kg dienā 13 nedēļas ilgos subkutānās toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem un 10 mg/kg dienā 26 nedēļas ilgos subkutānās un intravenozās toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem, nekonstatēja.

In vitro pārbaudēs, tai skaitā Eimsa testā un peļu limfomas šūnu mutāciju veicināšanas testā, enoksaparīna nātrija sālij nav konstatēta mutagēna aktivitāte; *in vitro* pārbaudēs, veicot cilvēka limfocītu hromosomu aberāciju testu, un *in vivo* pārbaudēs, veicot žurku kaulu smadzeņu hromosomu aberāciju testu, šīm zālēm nav konstatēta klastogēna aktivitāte.

Grūsnām žurku un trušu matītēm veiktajos pētījumos, lietojot subkutānas enoksaparīna nātrija sāls devas līdz 30 mg/kg dienā, nekonstatēja pierādījumus par teratogēnu ietekmi vai fetotoksicitāti. Konstatēts, ka enoksaparīna nātrija sāls neietekmē žurku tēviņu vai mātišu fertilitāti vai reproduktivitāti, subkutāni ievadot līdz 20 mg/kg lielas dienas devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Benzilspirts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

s.c. injekcija

Nedrīkst jaukt ar citām zālēm.

i.v. (bolus) injekcija (tikai akūta STEMI indikācijai)

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc pirmās atvēršanas.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 28 dienas 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa pēc atvēršanas zāles var uzglabāt ne ilgāk par 28 dienām temperatūrā līdz 25 °C. Par atšķirīgu uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozes šķīdumu injekcijām.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 8 stundas 25 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma iespējamību, zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanu laiku un uzglabāšanas apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml šķīduma: caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases stikla flakonā, kas noslēgts ar gumijas aizbāzni injekcijām un baltu alumīnija un plastmasas vāciņu, kartona kastītē.

Iepakojumos pa 1 vai 5 flakoniem ar 10 ml.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Enoksaparīna nātrija sāli var droši ievadīt kopā ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī injekcijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1132/081

EU/1/16/1132/082

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 15/09/2016

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 26/08/2021

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvo vielu ražotāja nosaukums un adrese

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd.
No. 19, Gaoxinzhongyi Road, Hi-tech Industrial Park,
Nanshan District,
Shenzhen City,
Guangdong Province,
518057, Ķīnas republika

Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Group Co., Ltd.
No. 1 Rongtian Road, Kengzi Sub-district
Pingshan District, Shenzhen
518122, Ķīnas republika

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varšava
Polija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (iepakojumi pa 1, 2, 6, 10, 20, 50 vai 90)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 2000 SV (20 mg)/0,2 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Enoxaparinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce (0,2 ml) satur 2000 SV (20 mg) enoksaparīna nātrija sāls

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce
2 pilnšļirces
6 pilnšļirces
10 pilnšļirces
20 pilnšļirces
50 pilnšļirces
2 pilnšļirces ar adatas aizsargu
6 pilnšļirces ar adatas aizsargu
10 pilnšļirces ar adatas aizsargu
20 pilnšļirces ar adatas aizsargu
50 pilnšļirces ar adatas aizsargu
90 pilnšļirces ar adatas aizsargu
6 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu
10 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu
20 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu
2 pilnšļirces ar UltraSafe Passive adatas aizsargu
6 pilnšļirces ar UltraSafe Passive adatas aizsargu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai, intravenozai lietošanai.
Ekstrakorporālai lietošanai (dialīzes lokā).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Atšķaidīts šķīdums jāizlieto 8 stundu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Inhixa 2000 SV (20 mg)/0,2 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PILNŠĻIRCE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 2000 SV (20 mg)/0,2 ml šķīdums injekcijām
enoxaparinum
SC, IV un ekstrakorporālai lietošanai

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Techdow

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

4. SĒRIJAS NUMURS

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PILNŠĻIRCE
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Inhixa 2000 SV (20 mg)/0,2 ml šķīdums injekcijām
enoxaparinum
SC, IV un ekstrakorporālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (iepakojumi pa 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 vai 90)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 4000 SV (40 mg)/0,4 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Enoxaparinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce (0,4 ml) satur 4000 SV (40 mg) enoksaparīna nātrija sāls

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

2 pilnšļirces

5 pilnšļirces

6 pilnšļirces

10 pilnšļirces

20 pilnšļirces

30 pilnšļirces

50 pilnšļirces

2 pilnšļirces ar adatas aizsargu

5 pilnšļirces ar adatas aizsargu

6 pilnšļirces ar adatas aizsargu

10 pilnšļirces ar adatas aizsargu

20 pilnšļirces ar adatas aizsargu

30 pilnšļirces ar adatas aizsargu

50 pilnšļirces ar adatas aizsargu

90 pilnšļirces ar adatas aizsargu

2 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu

6 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu

10 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu

20 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu

50 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu

2 pilnšļirces ar UltraSafe Passive adatas aizsargu

6 pilnšļirces ar UltraSafe Passive adatas aizsargu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai, intravenozai lietošanai.

Ekstrakorporālai lietošanai (dialīzes lokā).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Atšķaidīts šķīdums jāizlieto 8 stundu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdama
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

EU/1/16/1132/097
EU/1/16/1132/098
EU/1/16/1132/055
EU/1/16/1132/056

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Inhixa 4000 SV (40 mg)/0,4 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PILNŠĻIRCE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 4000 SV (40 mg)/0,4 ml šķīdums injekcijām
enoxaparinum
SC, IV un ekstrakorporālai lietošanai

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Techdow

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

4. SĒRIJAS NUMURS

5. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Inhixa 4000 SV (40 mg)/0,4 ml šķīdums injekcijām
enoxaparinum
SC, IV un ekstrakorporālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (iepakojumi pa 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 vai 50)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 6000 SV (60 mg)/0,6 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Enoxaparinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce (0,6 ml) satur 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrija sāls

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

2 pilnšļirces

6 pilnšļirces

10 pilnšļirces

12 pilnšļirces

20 pilnšļirces

24 pilnšļirces

30 pilnšļirces

50 pilnšļirces

2 pilnšļirces ar adatas aizsargu

6 pilnšļirces ar adatas aizsargu

10 pilnšļirces ar adatas aizsargu

12 pilnšļirces ar adatas aizsargu

20 pilnšļirces ar adatas aizsargu

24 pilnšļirces ar adatas aizsargu

30 pilnšļirces ar adatas aizsargu

50 pilnšļirces ar adatas aizsargu

6 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu

10 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu

12 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu

20 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu

24 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu

50 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu

2 pilnšļirces ar UltraSafe Passive adatas aizsargu

10 pilnšļirces ar UltraSafe Passive adatas aizsargu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai, intravenozai lietošanai.

Ekstrakorporālai lietošanai (dialīzes lokā).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Atšķaidītu šķīdumu jāizlieto 8 stundu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Techdow Pharma Netherlands B.V.

Strawinskylaan 1143, Toren C-11

1077XX Amsterdama

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1132/005

EU/1/16/1132/037

EU/1/16/1132/006

EU/1/16/1132/045

EU/1/16/1132/083

EU/1/16/1132/015

EU/1/16/1132/038

EU/1/16/1132/016

EU/1/16/1132/026

EU/1/16/1132/027

EU/1/16/1132/028

EU/1/16/1132/046

EU/1/16/1132/111

EU/1/16/1132/087

EU/1/16/1132/092

EU/1/16/1132/099

EU/1/16/1132/100
EU/1/16/1132/101
EU/1/16/1132/102
EU/1/16/1132/057
EU/1/16/1132/058
EU/1/16/1132/118
EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Inhixa 6000 SV (60 mg)/0,6 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PILNŠĻIRCE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 6000 SV (60 mg)/0,6 ml šķīdums injekcijām
enoxaparinum
SC, IV un ekstrakorporālai lietošanai

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Techdow

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

4. SĒRIJAS NUMURS

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PILNŠĻIRCE
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Inhixa 6000 SV (60 m)/0,6 ml šķīdums injekcijām
enoxaparinum
SC, IV un ekstrakorporālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (iepakojumi pa 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 vai 50)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 8000 SV (80 mg)/0,8 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Enoxaparinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce (0,8 ml) satur 8000 SV (80 mg) enoksaparīna nātrija sāls

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

2 pilnšļirces

6 pilnšļirces

10 pilnšļirces

12 pilnšļirces

20 pilnšļirces

24 pilnšļirces

30 pilnšļirces

50 pilnšļirces

2 pilnšļirces ar adatas aizsargu

6 pilnšļirces ar adatas aizsargu

10 pilnšļirces ar adatas aizsargu

12 pilnšļirces ar adatas aizsargu

20 pilnšļirces ar adatas aizsargu

24 pilnšļirces ar adatas aizsargu

30 pilnšļirces ar adatas aizsargu

50 pilnšļirces ar adatas aizsargu

6 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu

10 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu

12 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu

20 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu

24 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu

50 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu

2 pilnšļirces ar UltraSafe Passive adatas aizsargu

10 pilnšļirces ar UltraSafe Passive adatas aizsargu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai, intravenozai lietošanai.

Ekstrakorporālai lietošanai (dialīzes lokā).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Atšķaidīts šķīdums jāizlieto 8 stundu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1132/007
EU/1/16/1132/039
EU/1/16/1132/008
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029
EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093
EU/1/16/1132/103

EU/1/16/1132/104
EU/1/16/1132/105
EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Inhixa 8000 SV (80 mg)/0,8 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PILNŠĻIRCE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 8000 SV (80 mg)/0,8 ml šķīdums injekcijām
enoxaparinum
SC, IV un ekstrakorporālai lietošanai

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Techdow

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

4. SĒRIJAS NUMURS

5. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Inhixa 8000 SV (80 mg)/0,8 ml šķīdums injekcijām
enoxaparinum
SC, IV un ekstrakorporālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (iepakojumi pa 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 vai 90)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 10 000 SV (100 mg) 1 ml šķīdums injekcijām pilnšīrcē
Enoxaparinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšīrce (1 ml) satur 10 000 SV (100 mg) enoksaparīna nātrija sāls

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

2 pilnšīrces

6 pilnšīrces

10 pilnšīrces

12 pilnšīrces

20 pilnšīrces

24 pilnšīrces

30 pilnšīrces

50 pilnšīrces

90 pilnšīrces

2 pilnšīrces ar adatas aizsargu

6 pilnšīrces ar adatas aizsargu

10 pilnšīrces ar adatas aizsargu

12 pilnšīrces ar adatas aizsargu

20 pilnšīrces ar adatas aizsargu

24 pilnšīrces ar adatas aizsargu

30 pilnšīrces ar adatas aizsargu

50 pilnšīrces ar adatas aizsargu

6 pilnšīrces ar manuālu adatas aizsargu

12 pilnšīrces ar manuālu adatas aizsargu

20 pilnšīrces ar manuālu adatas aizsargu

24 pilnšīrces ar manuālu adatas aizsargu

50 pilnšīrces ar manuālu adatas aizsargu

10 pilnšīrces ar manuālu adatas aizsargu

2 pilnšīrces ar UltraSafe Passive adatas aizsargu

10 pilnšīrces ar UltraSafe Passive adatas aizsargu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai, intravenozai lietošanai.
Ekstrakorporālai lietošanai (dialīzes lokā).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Atšķaidīts šķīdums jāizlieto 8 stundu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdama
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/032
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/115

EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094
EU/1/16/1132/107
EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Inhixa 10 000 SV (100 mg)/1 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 10 000 SV (100 mg)/1 ml šķīdums injekcijām
enoxaparinum
SC, IV un ekstrakorporālai lietošanai

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Techdow

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

4. SĒRIJAS NUMURS

5. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Inhixa 10 000 SV (100 mg)/1 ml šķīdums injekcijām
enoxaparinum
SC, IV un ekstrakorporālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (iepakojumi pa 2, 10 vai 30)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 12000 SV (120 mg)/0,8 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Enoxaparinum natricum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce (0,8 ml) satur 12000 SV (120 mg) enoksaparīna nātrija sāls

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

2 pilnšļircēs

10 pilnšļircēs

30 pilnšļircēs

10 pilnšļircēs ar adatas aizsargu

30 pilnšļircēs ar adatas aizsargu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai, intravenozai lietošanai.

Ekstrakorporālai lietošanai (dialīzes lokā).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Atšķaidīts šķīdums jāizlieto 8 stundu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1132/069
EU/1/16/1132/076
EU/1/16/1132/075
EU/1/16/1132/077
EU/1/16/1132/073

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Inhixa 12000 SV (120 mg)/0,8 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PILNŠĻIRCE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 12000 SV (120 mg)/0,8 ml šķīdums injekcijām
enoxaparinum
SC, IV un ekstrakorporālai lietošanai

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Techdow

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

4. SĒRIJAS NUMURS

5. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Inhixa 12000 SV (120 mg)/0,8 ml šķīdums injekcijām
Enoxaparinum natriicum
s.c., i.v. un ekstrakorporālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (iepakojumi pa 2, 10 vai 30)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 15000 SV (150 mg)/1 ml šķīdums injekcijām pilnšīrcē
Enoxaparinum natrium

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšīrce (1 ml) satur 15000 SV (150 mg) enoksaparīna nātrija sāls

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

2 pilnšīrces

10 pilnšīrces

30 pilnšīrces

10 pilnšīrces ar adatas aizsargu

30 pilnšīrces ar adatas aizsargu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai, intravenozai lietošanai.

Ekstrakorporālai lietošanai (dialīzes lokā).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Atšķaidīts šķīdums jāizlieto 8 stundu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/080
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/070

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Inhixa 15000 SV (150 mg)/1 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PILNŠĻIRCE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 15000 SV (150 mg)/1 ml šķīdums injekcijām
enoxaparinum
SC, IV un ekstrakorporālai lietošanai

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Techdow

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

4. SĒRIJAS NUMURS

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PILNŠĻIRCE
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Inhixa 15000 SV (150 mg)/1 ml šķīdums injekcijām
Enoxaparinum natricum
s.c., i.v. un ekstrakorporālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAK

DAUDZDEVU KONTEINERA ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 30 000 SV (300 mg)/3 ml šķīdums injekcijām daudzdevu konteinerā
Enoxaparinum natricum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur 10 000 SV (100 mg) enoksaparīna nātrija sāls.
Katrs flakons (3 ml) satur 30 000 SV (300 mg) enoksaparīna nātrija sāls.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Benzilspirts (skatīt lietošanas instrukciju, lai uzzinātu vairāk)
Ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai, intravenozai lietošanai.
Ekstrakorporālai lietošanai (dialīzes lokā).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Daudzdevu flakona saturs jāizlieto 28 dienu laikā pēc atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1132/071

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Inhixa 30 000 SV (300 mg)/3 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA DAUDZDEVU KONTEINERI
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Inhixa 30 000 SV (300 mg)/3 ml šķīdums injekcijām daudzdevu konteinerā
Enoxaparinum natricum
s.c., i.v. un ekstrakorporālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

DAUDZDEVU KONTEINERA ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 50 000 SV (500 mg)/5 ml šķīdums injekcijām daudzdevu konteinerā
Enoxaparinum natricum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur 10 000 SV (100 mg) enoksaparīna nātrija sāls.
Katrs flakons (5 ml) satur 50 000 SV (500 mg) enoksaparīna nātrija sāls.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Benzilspirts (skatīt lietošanas instrukciju, lai uzzinātu vairāk)
Ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām 5 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai, intravenozai lietošanai.
Ekstrakorporālai lietošanai (dialīzes lokā).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Daudzdevu flakona saturs jāizlieto 28 dienu laikā pēc atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdama
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1132/072

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Inhixa 50 000 SV (500 mg)/5 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA DAUDZDEVU KONTEINERA
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Inhixa 50 000 SV (500 mg/5 ml šķīdums injekcijām daudzdevu konteinerā
Enoxaparinum natricum
s.c., i.v. un ekstrakorporālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

DAUDZDEVU KONTEINERA ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inhixa 100 000 SV (1000 mg)/10 ml šķīdums injekcijām daudzdevu konteinerā
Enoxaparinum natrium

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur 10 000 SV (100 mg) enoksaparīna nātrija sāls.
Katrs flakons (10 ml) satur 100 000 SV (1000 mg) enoksaparīna nātrija sāls.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Benzilspirts (skatīt lietošanas instrukciju, lai uzzinātu vairāk)
Ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām 1 flakons
5 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai, intravenozai lietošanai.
Ekstrakorporālai lietošanai (dialīzes lokā).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Daudzdevu flakona saturs jāizlieto 28 dienu laikā pēc atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdama
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Inhixa 100 000 SV (1000 mg)/10 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA DAUDZDEVU KONTEINERA
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Inhixa 100 000 SV (1000 mg/10 ml šķīdums injekcijām daudzdevu konteinerā
Enoxaparinum natricum
s.c., i.v. un ekstrakorporālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Inhixa 2000 SV (20 mg)/0,2 ml šķīdums injekcijām
Inhixa 4000 SV (40 mg)/0,4 ml šķīdums injekcijām
Inhixa 6000 SV (60 mg)/0,6 ml šķīdums injekcijām
Inhixa 8000 SV (80 mg)/0,8 ml šķīdums injekcijām
Inhixa 10000 SV (100 mg)/1 ml šķīdums injekcijām

Enoxaparinum natricum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsei.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Inhixa un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Inhixa lietošanas
3. Kā lietot Inhixa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Inhixa
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Inhixa un kādam nolūkam to lieto

Inhixa satur aktīvo vielu, ko sauc par enoksaparīna nātrija sāli un kas ir mazmolekulārs heparīns (*low molecular weight heparin*, LMWH).

Inhixa darbojas divējādi.

- 1) Neļaujot esošajiem trombiem kļūt lielākiem. Tas palīdz organismam tos sašķelt un vairs neļauj tiem nodarīt kaitējumu Jūsu organismam.
- 2) Pārtraucot trombu veidošanos asinīs.

Inhixa var lietot, lai:

- vērstos pret trombiem, kas ir asinīs;
- pārtrauktu trombu veidošanos asinīs šādās situācijās:
 - pirms un pēc operācijas;
 - ja Jums ir akūta slimība un tā saistīta ar ierobežota kustīguma periodu;
 - ja Jums ir bijis trombs vēža dēļ, lai novērstu turpmāku trombu veidošanos;
 - ja Jums ir nestabila stenokardija (slimība, kad sirdij nepieplūst pietiekami daudz asiņu);
 - pēc sirdslēkmes;
- pārtrauktu trombu veidošanos dialīzes iekārtā (to izmanto cilvēkiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem).

2. Kas Jums jāzina pirms Inhixa lietošanas

Nelietojiet Inhixa šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret enoksaparīna nātrija sāli vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Alerģiskas reakcijas pazīmes ir izsitumi, rīšanas vai elpošanas traucējumi, lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkums.

- Ja Jums ir alerģija pret heparīnu vai citiem mazmolekulāriem heparīniem, piemēram, nadroparīnu, tinzaparīnu vai dalteparīnu.
- Ja Jums pēdējo 100 dienu laikā ir bijusi reakcija pret heparīnu, kas izraisījusi izteiktu asins recēšanas šūnu (trombocītu) skaita samazinājumu — šādu reakciju sauc par heparīna ierosinātu trombocitopēniju — vai ja Jums asinīs ir antivielas pret enoksaparīnu.
- Ja Jums ir spēcīga asiņošana vai stāvoklis, kas saistīts ar lielu asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla, nesen veikta galvas smadzeņu vai acu operācija), tai skaitā nesen bijis insults ar asiņošanu.
- Ja Jūs lietojat Inhixa pret organismā esošiem trombiem un Jums nākamo 24 stundu laikā paredzēta spinālā vai epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar Inhixa nedrīkst aizstāt citas mazmolekulāru heparīnu grupai piederošas zāles un otrādi. Tas ir tāpēc, ka tās nav gluži vienādas, un tām nav identiska aktivitāte un lietošanas norādījumi.

Pirms Inhixa lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums kādreiz ir bijusi reakcija pret heparīnu, kas izraisījusi trombocītu skaita izteiktu samazināšanos;
- ja Jums plānota spinālā vai epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija (skatīt "Operācijas un anestēzijas līdzekļi"): starp Inhixa lietošanu un šo procedūru jābūt starplaikam;
- ja Jums ir sirds vārstuļa protēze;
- ja Jums ir endokardīts (sirds iekšējās virsmas infekcija);
- ja Jums anamnēzē ir kuņģa čūla;
- ja Jums ir nesen bijis insults;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens;
- ja Jums ir diabēts un tā izraisītas problēmas ar acu asinsvadiem (to sauc par diabētisku retinopātiju);
- ja Jums pirms neilga laika ir veikta acu vai galvas smadzeņu operācija;
- ja esat gados vecāks cilvēks (pēc 65 gadu vecuma) un it īpaši, ja esat vairāk nekā 75 gadus vecs;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir nepietiekams svars vai liekais svars;
- ja Jums ir augsts kālija līmenis asinīs (to var pārbaudīt, veicot asinsanalīzes);
- ja Jūs pašlaik lietojat zāles, kas ietekmē asiņošanu (skatīt turpmāk punktu "Citas zāles un Inhixa").

Pirms šo zāļu lietošanas sākšanas un ar noteiktiem starplaikiem to lietošanas laikā Jums var veikt **asinsanalīzes**; tas vajadzīgs, lai noteiktu asins recēšanas šūnu (trombocītu) un kālija līmeni Jūsu asinīs.

Bērni un pusaudži

Inhixa drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem nav novērtēta.

Citas zāles un Inhixa

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

- Varfarīns – antikoagulants, ko izmanto asiņu šķīdināšanai.
- Acetilsalicilskābe (zināma arī kā aspirīns vai ASS), klopidogrels vai citas zāles, ko izmanto trombu veidošanās profilaksei (skatīt arī 3. punktu, sadaļu "Antikoagulanta terapijas mainīšana").
- Dekstrāna injekcija – izmanto kā asiņu aizstājēju.
- Ibuprofēns, diklofenaks, ketorolaks vai citas zāles, kas zināmas kā nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi un ko izmanto sāpju un pietūkuma mazināšanai artrīta un citu slimību gadījumā.

- Prednizolons, deksametazons vai citas zāles, ko izmanto astmas, reimatoīdā artrīta un citu slimību ārstēšanai.
- Zāles, kas paaugstina kālija līmeni asinīs, piemēram, kālija sāļi, urīndzenošie līdzekļi, dažas zāles ar sirdi saistītu problēmu novēršanai.

Operācijas un anestēzijas līdzekļi

Ja Jums paredzēta spināla punkcija vai operācija ar epidurālo vai spinālo anestēziju, informējiet ārstu, ka Jūs lietojat Inhixa. Skatīt "Nelietojiet Inhixa šādos gadījumos". Pastāstiet ārstam arī tad, ja Jums ir jebkāda veida problēmas ar mugurkaulu un ja Jums kādreiz ir veikta mugurkaula operācija.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat grūtniece un Jums ir mehāniska sirds vārstuļa protēze, Jums var būt palielināts trombu veidošanās risks. Jūsu ārstam vajadzētu pārrunāt to ar Jums.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Inhixa neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Izsekojamība

Ir svarīgi reģistrēt Inhixa sērijas numuru. Tātad, katru reizi, kad saņemat jaunu Inhixa iepakojumu, pierakstiet datumu un sērijas numuru (kas ir norādīts uz iepakojuma pēc Lot) un glabāji to šo informāciju drošā vietā.

Inhixa satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Inhixa

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāji ārstam vai farmaceitam.

Šo zāļu lietošana

- Parasti Inhixa Jums ievadīs ārsts vai medmāsa. Tas ir tāpēc, ka tas jāievada injekcijas veidā.
- Pēc došanās mājās Jums var būt nepieciešams turpināt lietot Inhixa un ievadīt to patstāvīgi (norādījumus, kā to darīt, skatīt tālāk).
- Inhixa parasti ievada injekcijas veidā zemādā (subkutāni).
- Pēc noteikta veida sirdslēkmes vai operācijas Inhixa var ievadīt injekcijas veidā vēnā.
- Inhixa var pievienot caurulītē, kas iziet no ķermeņa (arteriālā līnija) dialīzes sesijas sākumā. Inhixa nedrīkst injicēt muskulī.

Cik daudz zāļu Jums lielos

- Lēmumu par to, cik daudz Inhixa Jums lietot, pieņems ārsts. Deva būs atkarīga no zāļu lietošanas iemesla.
- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jums var lietot mazāku Inhixa daudzumu.

1. Asinīs esošu trombu likvidēšana

- Parastā deva ir 150 SV (1,5 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas vienu reizi dienā vai 100 SV (1 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas divreiz dienā.
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Inhixa.

2. Trombu veidošanās asinīs pārtraukšana šādās situācijās

- ❖ *Operācija vai ierobežota kustīguma periodi slimības dēļ*
 - ❖ Deva būs atkarīga no tā, cik liela Jums ir tromba veidošanās iespējamība. Jums ievadīs 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) Inhixa katru dienu.
 - ❖ Ja Jums paredzēta operācija, pirmo injekciju parasti ievadīs 2 stundas vai 12 stundas pirms operācijas.
 - ❖ Ja slimības dēļ Jums ir ierobežots kustīgums, parasti Jums ievadīs 4000 SV (40 mg) Inhixa katru dienu.
 - ❖ Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Inhixa.

❖ *Pēc sirdslēkmes*

Inhixa var lietot divu dažādu veidu sirdslēkmju gadījumā: to nosaukumi ir STEMI (miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu (*ST segment elevation myocardial infarction*)) vai ne-STEMI (NSTEMI). Jums lietotais Inhixa daudzums būs atkarīgs no Jūsu vecuma un notikušās sirdslēkmes veida.

NSTEMI tipa sirdslēkme:

- Parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Parasti ārsts lūgs Jums lietot arī acetilsalicilskābi (aspirīnu).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Inhixa.

STEMI tipa sirdslēkme, ja esat jaunāks par 75 gadiem:

- 3000 SV (30 mg) Inhixa sākumdevu ievadīs injekcijas veidā vēnā.
- Vienlaicīgi Inhixa Jums ievadīs injekcijas veidā zemādā (subkutāna injekcija). Parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Parasti ārsts lūgs Jums lietot arī acetilsalicilskābi (aspirīnu).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Inhixa.

STEMI tipa sirdslēkme, ja esat 75 gadus vecs vai vecāks:

- Parastā deva ir 75 SV (0,75 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Maksimālais Inhixa daudzums pirmajās divās injekcijās ir 7500 SV (75 mg).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Inhixa.

Pacienti, kuriem jāveic procedūra, ko sauc par perkutānu koronāru intervenci (PCI)

Atkarībā no tā, kad Jums pēdējoreiz ievadīja Inhixa, Jūsu ārsts var izlemt lietot Inhixa papildu devu pirms PCI procedūras. To ievada injekcijas veidā vēnā.

3. Trombu veidošanās novēršana dialīzes iekārtas caurulītēs

- Parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas.
- Inhixa pievieno caurulītē, kas iziet no ķermeņa (arteriālā līnija) dialīzes sesijas sākumā. Ar šādu daudzumu parasti pietiek 4 stundas ilgai sesijai. Tomēr, ja nepieciešams, ārsts var lietot Jums papildu devu — no 50 SV līdz 100 SV (no 0,5 līdz 1 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci bez adatas aizsarga

Ja spējat injicēt sev šīs zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas to izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);

- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliedzinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

- 5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

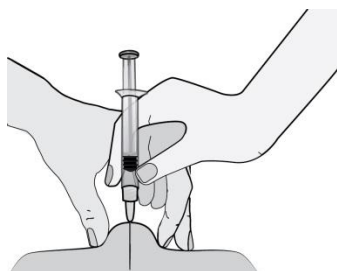


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

- 6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā.



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 10)** Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci ar adatas aizsargu

Jūsu pilnšļircei ir pievienots adatas aizsargs, lai aizsargātu Jūs pret savainošanos ar adatu.

Ja spējat injicēt sev šīs zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

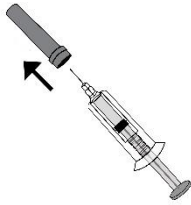
- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas tā izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1)** Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2)** Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3)** Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4)** Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.
- 5)** Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

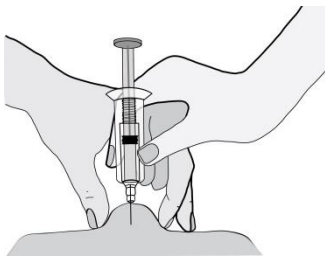


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

- 6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

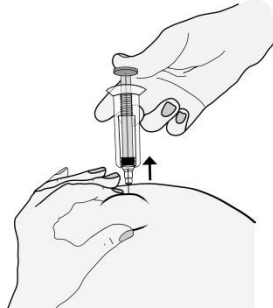
Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 10) Spēcīgi uzspiediet uz šļirces virzuļa. Adatas plastikāta aizsargs, kam ir cilindra forma, automātiski uzbīdīsies virsū adai, to pilnībā nosedzot.

"CLICK"



- 11) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceīts. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci ar UltraSafe Passive adatas aizsargu

Jūsu pilnšļircei ir pievienots UltraSafe Passive adatas aizsargs, lai aizsargātu Jūs pret savainošanos ar adatu. Ja spējat injicēt sev šīs zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas to izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

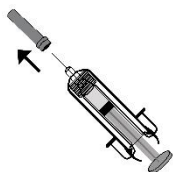
Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

- 5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

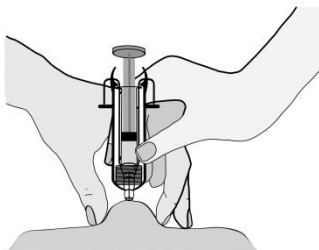


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

- 6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

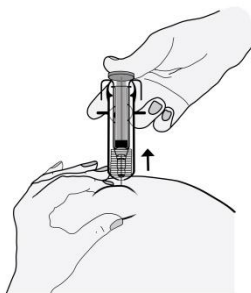
Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 10) Atlaidiet virzuli un ļaujiet šļircei virzīties augšup, līdz visa adata ir aizsargāta un nofiksējas.

"CLICK"



- 11) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci ar manuāli aktivizētu adatas aizsargu

Jūsu pilnšļircei ir pievienots manuāli aktivizēts adatas aizsargs, lai aizsargātu Jūs pret savainošanos ar adatu.

Ja spējat injicēt sev šīs zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas to izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāzamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

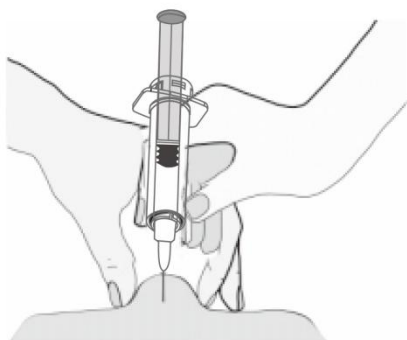


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



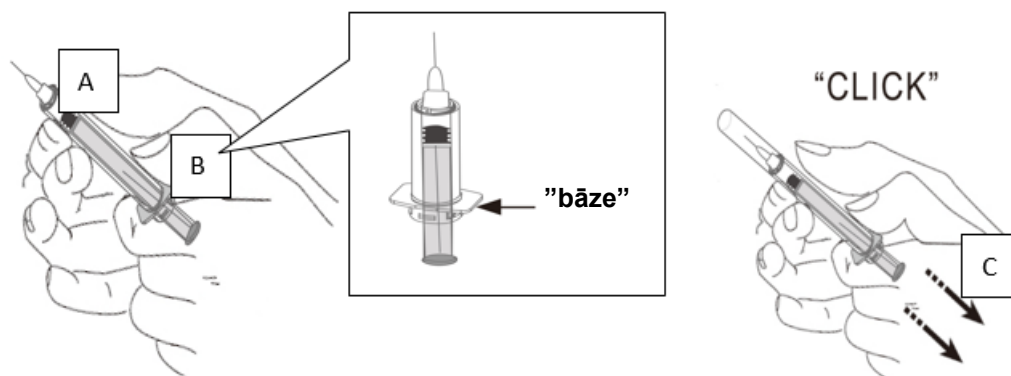
8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

10) Ar vienu roku stingri turiet šļirces cilindru (A). Ar otru roku turiet pamatni, šļirces “spārnus” (B) un pavelciet pamatni, līdz atskan klikšķa skaņa (C). Tagad lietotā adata ir pilnībā aizsargāta.



11) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Antikoagulanta terapijas mainīšana

- Pāreja no Inhixa uz asinis šķidrinošajiem līdzekļiem, ko sauc par K vitamīna antagonistiem (piem., varfarīns)

Ārsts lūgs Jums veikt asinsanalīzi, ko sauc par INR, un pastāstīs, kad būtu atbilstoši pārtraukt lietot Inhixa.

- *Pāreja no asinis šķidrinošajiem līdzekļiem, ko sauc par K vitamīna antagonistiem (piem., varfarīns), uz Inhixa*
Pārtrauciet lietot K vitamīna antagonistu. Ārsts lūgs Jums veikt asinsanalīzi, ko sauc par INR, un pastāstīs, kad būtu atbilstoši sākt lietot Inhixa.
- *Pāreja no Inhixa uz ārstēšanu ar tiešas darbības perorālo antikoagulantu (piemēram, apiksabāns, dabigatrāns, edoksabāns, rivaroksabāns)*
Pārtrauciet lietot Inhixa. Sāciet lietot tiešas darbības perorālo antikoagulantu 0-2 stundas pirms laika, kad būtu jāveic nākamā Inhixa injekcija, un pēc tam turpiniet tā lietošanu, kā parasti.
- *Pāreja no ārstēšanas ar tiešas darbības perorālo antikoagulantu uz Inhixa*
Pārtrauciet lietot tiešas darbības perorālo antikoagulantu. Nesāciet ārstēšanu ar Inhixa, kamēr nav pagājušas 12 stundas pēc tiešas darbības perorāla antikoagulanta pēdējās devas lietošanas.

Ja esat lietojis Inhixa vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka esat lietojis pārāk lielu vai pārāk mazu Inhixa daudzumu, nekavējoties informējiet par to ārstu, medmāsu vai farmaceitu, pat ja nav nekādu problēmu pazīmju. Ja Inhixa nejauši injicē bērnam vai ja bērns nejauši norij šīs zāles, nekavējoties nogādājiet viņu slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā.

Ja esat aizmirsis lietot Inhixa

Ja esat aizmirsis ievadīt zāļu devu, dariet to, tiklīdz atceraties. Nelietojiet dubultu devu tajā pašā dienā, lai aizvietotu aizmirsto devu. Dienasgrāmatas rakstīšana palīdzēs novērst devas izlaišanu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Inhixa

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāšai. Svarīgi, lai Jūs turpinātu ievadīt Inhixa injekcijas, līdz ārsts nolemj tās pārtraukt. Pārtraucot lietot šīs zāles, var rasties trombs, kas var būt ļoti bīstams.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tāpat kā citi antikoagulanti (zāles, lai samazinātu asiņu recēšanu), Inhixa var izraisīt asiņošanu, kas var būt bīstama dzīvībai. Dažos gadījumos asiņošana var nebūt redzama.

Ja Jums ir jebkāda asiņošana un tā pati nepārstāj vai ja Jums ir pārmērīgas asiņošanas pazīmes (izteikts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojams pietūkums), nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ārsts var izlemt paturēt Jūs rūpīgā novērošanā vai mainīt Jūsu zāles.

Ja rodas jebkādas smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (piemēram, apgrūtināta elpošana, lūpu, mutes, rīkles vai acu pietūkums), tūlīt pārtrauciet lietot Inhixa un konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Ievērojot jebkuru no šādiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet enoksaparīna lietošanu un meklējiet medicīnisku palīdzību:

- plaši sarkani, zvīņojoši izsitumi ar sacietējumiem zem ādas un pūslīšiem, kopā ar drudzi. Simptomi parasti parādās ārstēšanas sākumā (akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze).

Šādos gadījumos Jums nekavējoties jāinformē ārsts:

- ja Jums ir jebkādas pazīmes, kas liecina par asinsvada nosprostošanos ar trombu, piemēram:

- krampjveida sāpes, apsārtums, siltuma sajūta vai pietūkums vienā kājā – tie ir dziļo vēnu trombozes simptomi;
 - elpas trūkums, sāpes krūškurvī, samaņas zudums vai asiņu atklepošana – tie ir plaušu embolijas simptomi;
- ja Jums ir sāpīgi izsitumi un tumši sarkanas krāsas plankumi zem ādas, kas neizzūd, tiem uzspiežot. Jūsu ārsts var lūgt veikt Jums asinsanalīzi, lai pārbaudītu trombocītu skaitu.

Iespējamo blakusparādību kopējais saraksts

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Asiņošana.
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Viegļāk nekā parasti var veidoties asinsizplūdumi. Tas var būt ar asinīm saistītas problēmas — samazināta trombocītu skaita — dēļ.
- Sārtas krāsas plankumi uz ādas. Lielāka to rašanās iespējamība ir ķermeņa daļā, kurā Jums injicēts Inhixa.
- Ādas izsitumi (nātrene).
- Niezoša, sarkana āda.
- Asinsizplūdums vai sāpes injekcijas vietā.
- Samazināts eritrocītu skaits.
- Liels trombocītu skaits asinīs
- Galvassāpes.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Pēkšņas, stipras galvassāpes. Tā var būt pazīme, kas liecina par asiņošanu galvas smadzenēs.
- Jūtīguma un pilnuma sajūta vēderā. Jums varētu būt kuņģa asiņošana.
- Lieli neregulāras formas ādas plankumi ar pūšļiem vai bez tiem.
- Ādas kairinājums (lokāls kairinājums).
- Ādas vai acu dzelte, untumšāks urīns. Tās var būt aknu darbības traucējumu pazīmes.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Smaga alerģiska reakcija. Pazīmes var būt, piemēram, šādas: izsitumi, problēmas ar rīšanu vai elpošanu, lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkums.
- Paaugstināts kālija līmenis asinīs. Lielāka tā iespējamība ir cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem vai diabētu. Jūsu ārsts varēs to pārbaudīt, veicot asinsanalīzes.
- Palielināts balto asins šūnu, kuras sauc par eozinofiliem, skaits asinīs. Jūsu ārsts varēs to pārbaudīt, veicot asinsanalīzes.
- Matu izkrišana.
- Osteoporoze (slimība, kad ir lielāka nosliece uz kaulu lūzumiem) pēc ilgstošas lietošanas.
- Tirpšana, notirpums un muskuļu vājums (īpaši ķermeņa apakšējā daļā), ja ir veikta spināla punkcija vai spinālā anestēzija.
- Kontroles zudums pār urīnpūsli vai zarnām (tā, ka nevar kontrolēt, kad jāapmeklē tualete).
- Sacietējums vai mezglīņš injekcijas vietā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz vairāk informācijas par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Inhixa

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

Pēc atšķaidīšanas šķīdums jāizlieto 8 stundu laikā.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas šķīduma izskatā.

Inhixa pilnšļirces ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Izmetiet visas neizlietotās zāles. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Inhixa satur

- Aktīvā viela ir enoksaparīna nātrijs sāls.
Katrs ml satur 10,000 SV (100 mg) enoksaparīna nātrijs sāls.
Katra 0,2 ml pilnšļirce satur 2000 SV (20 mg) enoksaparīna nātrijs sāls.
Katra 0,4 ml pilnšļirce satur 4000 SV (40 mg) enoksaparīna nātrijs sāls.
Katra 0,6 ml pilnšļirce satur 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrijs sāls.
Katra 0,8 ml pilnšļirce satur 8000 SV (80 mg) enoksaparīna nātrijs sāls.
Katra 1 ml pilnšļirce satur 10000 SV (100 mg) enoksaparīna nātrijs sāls.
- Citas sastāvdaļas ir ūdens injekcijām.

Inhixa ārējais izskats un iepakojums

Inhixa 2000 SV (20 mg)/0,2 ml ir 0,2 ml šķīdums:

- caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un zilu polipropilēna virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar adatas aizsargu vai manuāls adatas aizsargs; vai
- caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un balts polikarbonāta virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar UltraSafe Passive adatas aizsargu.

Piegādāts iepakojumos pa:

- 1 pilnšļirce un 2, 6, 10, 20, 50 pilnšļircēm
- 2, 6, 10, 20, 50 un 90 pilnšļircēm ar adatas aizsarga
- 6, 10 un 20 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu
- 2 un 6 pilnšļircēm ar UltraSafe Passive adatas aizsarga

Inhixa 4000 SV (40 mg)/0,4 ml ir 0,4 ml šķīdums:

- caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un dzeltenu polipropilēna virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar adatas aizsargu vai manuāls adatas aizsargs; vai
- caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un baltu polikarbonāta virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar UltraSafe Passive adatas aizsargu.

Piegādāts iepakojumos pa:

- 2, 5, 6, 10, 20, 30 un 50 pilnšļircēm
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 un 90 pilnšļircēm ar adatas aizsargu
- 2, 6, 10, 20 un 50 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu
- 2 un 6 pilnšļircēm ar UltraSafe Passive adatas aizsargu

Inhixa 6,000 IU (60 mg)/0.6 mL is 0.6 mL of solution in:

- caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un oranžu polipropilēna virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar adatas aizsargu vai manuāls adatas aizsargs; vai
- caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un baltu polikarbonāta virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar UltraSafe Passive adatas aizsargu.

Piegādāts iepakojumos pa:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 un 50 pilnšļircēm
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 un 50 pilnšļircēm ar adatas aizsargu
- 6, 10, 12, 20, 24 un 50 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu
- 2 un 10 pilnšļircēm ar UltraSafe Passive adatas aizsargu

Inhixa 8,000 IU (80 mg)/0.8 mL is 0.8 mL of solution in:

- caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un sarkanu polipropilēna virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar adatas aizsargu vai manuāls adatas aizsargs; vai
- caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un baltu polikarbonāta virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar UltraSafe Passive adatas aizsargu.

Piegādāts iepakojumos pa:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 un 50 pilnšļircēm
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 un 50 pilnšļircēm ar adatas aizsargu
- 6, 10, 12, 20, 24 un 50 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu
- 2 un 10 pilnšļircēm ar UltraSafe Passive adatas aizsargu

Inhixa 10,000 IU (100 mg)/1 mL is 1 mL of solution in:

- caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un melnu polipropilēna virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar adatas aizsargu vai manuāls adatas aizsargs; vai
- caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un baltu polikarbonāta virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar UltraSafe Passive adatas aizsargu.

Piegādāts iepakojumos pa:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 un 90 pilnšļircēm
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 un 50 pilnšļircēm ar adatas aizsargu
- 6, 10, 12, 20, 24 un 50 pilnšļirces ar manuālu adatas aizsargu
- 2 un 10 pilnšļircēm ar UltraSafe Passive adatas aizsargu

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varšava
Polija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Viatrix Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia

Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος

MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Lietuva

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta

Mint Health Ltd. +356 2755 9990

Nederland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal

Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

România

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

Latvija

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

United Kingdom (North Ireland)

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācijas par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Inhixa 12000 SV (120 mg)/0,8 ml šķīdums injekcijām

Inhixa 15000 SV (150 mg)/1 ml šķīdums injekcijām

Enoxaparinum natricum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Inhixa un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Inhixa lietošanas
3. Kā lietot Inhixa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Inhixa
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Inhixa un kādam nolūkam to lieto

Inhixa satur aktīvo vielu, ko sauc par enoksaparīna nātrija sāli un kas ir mazmolekulārs heparīns (*low molecular weight heparin, LMWH*).

Inhixa darbojas divējādi.

- 3) Neļaujot esošajiem trombiem kļūt lielākiem. Tas palīdz organismam tos sašķelt un vairs neļauj tiem nodarīt kaitējumu Jūsu organismam.
- 4) Pārtraucot trombu veidošanos asinīs.

Inhixa var lietot, lai:

- vērstos pret trombiem, kas ir asinīs;
- pārtrauktu trombu veidošanos asinīs šādās situācijās:
 - pirms un pēc operācijas;
 - Ja Jums ir akūta slimība un tā saistīta ar ierobežota kustīguma periodu;
 - ja Jums ir bijis trombs vēža dēļ, lai novērstu turpmāku trombu veidošanos;
 - ja Jums ir nestabila stenokardija (slimība, kad sirdij nepieplūst pietiekami daudz asiņu);
 - pēc sirdslēkmes;
- pārtrauktu trombu veidošanos dialīzes iekārtā (to izmanto cilvēkiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem).

2. Kas Jums jāzina pirms Inhixa lietošanas

Nelietojiet Inhixa šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret enoksaparīna nātrija sāli vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Alerģiskas reakcijas pazīmes ir izsitumi, rīšanas vai elpošanas traucējumi, lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkums.
- Ja Jums ir alerģija pret heparīnu vai citiem mazmolekulāriem heparīniem, piemēram, nadroparīnu, tinzaparīnu vai dalteparīnu.

- Ja Jums pēdējo 100 dienu laikā ir bijusi reakcija pret heparīnu, kas izraisījusi izteiktu asins recēšanas šūnu (trombocītu) skaita samazinājumu — šādu reakciju sauc par heparīna ierosinātu trombocitopēniju — vai ja Jums asinīs ir antiviēlas pret enoksaparīnu.
- Ja Jums ir spēcīga asiņošana vai stāvoklis, kas saistīts ar lielu asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla, nesen veikta galvas smadzeņu vai acu operācija), tai skaitā nesen bijis insults ar asiņošanu.
- Ja Jūs lietojat Inhixa pret organismā esošiem trombiem un Jums nākamo 24 stundu laikā paredzēta spinālā vai epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar Inhixa nedrīkst aizstāt citas mazmolekulāru heparīnu grupai piederošas zāles un otrādi. Tas ir tāpēc, ka tās nav gluži vienādas, un tām nav identiska aktivitāte un lietošanas norādījumi.

Pirms Inhixa lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums kādreiz ir bijusi reakcija pret heparīnu, kas izraisījusi trombocītu skaita izteiktu samazināšanos;
- ja Jums plānota spinālā vai epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija (skatīt "Operācijas un anestēzijas līdzekļi"): starp Inhixa lietošanu un šo procedūru jābūt starplaikam;
- ja Jums ir sirds vārstuļa protēze;
- ja Jums ir endokardīts (sirds iekšējās virsmas infekcija);
- ja Jums anamnēzē ir kuņģa čūla;
- ja Jums ir nesen bijis insults;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens;
- ja Jums ir diabēts un tā izraisītas problēmas ar acu asinsvadiem (to sauc par diabētisku retinopātiju);
- ja Jums pirms neilga laika ir veikta acu vai galvas smadzeņu operācija;
- ja esat gados vecāks cilvēks (pēc 65 gadu vecuma) un it īpaši, ja esat vairāk nekā 75 gadus vecs;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir nepietiekams svars vai liekais svars;
- ja Jums ir augsts kālija līmenis asinīs (to var pārbaudīt, veicot asinsanalīzes);
- ja Jūs pašlaik lietojat zāles, kas ietekmē asiņošanu (skatīt turpmāk punktu "Citas zāles un Inhixa").

Pirms šo zāļu lietošanas sākšanas un ar noteiktiem starplaikiem to lietošanas laikā Jums var veikt asinsanalīzes; tas vajadzīgs, lai noteiktu asins recēšanas šūnu (trombocītu) un kālija līmeni Jūsu asinīs.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Inhixa drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem nav novērtēta.

Citas zāles un Inhixa

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

- Varfarīns – antikoagulants, ko izmanto asiņu šķīdināšanai.
- Acetilsalicilskābe (zināma arī kā aspirīns vai ASS), klopidoģrels vai citas zāles, ko izmanto trombu veidošanās profilaksei (skatīt arī 3. punktu, sadaļu "Antikoagulantu mainīšana").
- Dekstrāna injekcija – izmanto kā asiņu aizstājēju.
- Ibuprofēns, diklofenaks, ketorolaks vai citas zāles, kas zināmas kā nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi un ko izmanto sāpju un pietūkuma mazināšanai artrīta un citu slimību gadījumā.
- Prednizolons, deksametazons vai citas zāles, ko izmanto astmas, reimatoīdā artrīta un citu slimību ārstēšanai.
- Zāles, kas paaugstina kālija līmeni asinīs, piemēram, kālija sāļi, urīndzenošie līdzekļi, dažas zāles ar sirdi saistītu problēmu novēršanai.

Operācijas un anestēzijas līdzekļi

Ja Jums paredzēta spināla punkcija vai operācija ar epidurālo vai spinālo anestēziju, informējiet ārstu, ka Jūs lietojat Inhixa. Skatīt "Nelietojiet Inhixa šādos gadījumos". Pastāstiet ārstam arī tad, ja Jums ir jebkāda veida problēmas ar mugurkaulu un ja Jums kādreiz ir veikta mugurkaula operācija.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat grūtniece un Jums ir mehāniska sirds vārstuļa protēze, Jums var būt palielināts trombu veidošanās risks. Jūsu ārstam vajadzētu pārrunāt to ar Jums.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Inhixa neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Izsekojamība

Ir svarīgi reģistrēt Inhixa sērijas numuru. Tāpēc katru reizi, kad saņemat jaunu Inhixa iepakojumu, pierakstiet datumu un sērijas numuru (kas ir norādīts uz iepakojuma pēc Lot) un glabājat šo informāciju drošā vietā

Inhixa satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Inhixa

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājat ārstam vai farmaceitam.

Šo zāļu lietošana

- Parasti Inhixa Jums ievadīs ārsts vai medmāsa. Tas ir tāpēc, ka tas jāievada injekcijas veidā.
 - Pēc došanās mājās Jums var būt nepieciešams turpināt lietot Inhixa un ievadīt to patstāvīgi (norādījumus, kā to darīt, skatīt tālāk).
 - Inhixa parasti ievada injekcijas veidā zemādā (subkutāni).
 - Pēc noteikta veida sirdslēkmes vai operācijas Inhixa var ievadīt injekcijas veidā vēnā.
 - Inhixa var pievienot caurulītē, kas iziet no ķermeņa (arteriālā līnija) dialīzes sesijas sākumā.
- Inhixa nedrīkst injicēt muskulī.

Cik daudz zāļu Jums lielos

- Lēmumu par to, cik daudz Inhixa Jums lietot, pieņems ārsts. Deva būs atkarīga no zāļu lietošanas iemesla.
- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jums var lietot mazāku Inhixa daudzumu.

1. Asinīs esošu trombu likvidēšana

- Parastā deva ir 150 SV (1,5 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas vienu reizi dienā vai 100 SV (1 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas divreiz dienā.
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Inhixa.

2. Trombu veidošanās asinīs pārtraukšana šādās situācijās

- ❖ *Operācija vai ierobežota kustīguma periodi slimības dēļ*
- ❖ Deva būs atkarīga no tā, cik liela Jums ir tromba veidošanās iespējamība. Jums ievadīs 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) Inhixa katru dienu.

- ❖ Ja Jums paredzēta operācija, pirmo injekciju parasti ievadīs 2 stundas vai 12 stundas pirms operācijas.
- ❖ Ja slimības dēļ Jums ir ierobežots kustīgums, parasti Jums ievadīs 4000 SV (40 mg) Inhixa katru dienu.
- ❖ Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Inhixa.

❖ *Pēc sirdslēkmes*

Inhixa var lietot divu dažādu veidu sirdslēkmju gadījumā: to nosaukumi ir STEMI (miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu (*ST segment elevation myocardial infarction*)) vai ne-STEMI (NSTEMI). Jums lietotais Inhixa daudzums būs atkarīgs no Jūsu vecuma un notikušās sirdslēkmes veida.

NSTEMI tipa sirdslēkme:

- Parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Parasti ārsts lūgs Jums lietot arī acetilsalicilskābi (aspirīnu).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Inhixa.

STEMI tipa sirdslēkme, ja esat jaunāks par 75 gadiem:

- 3000 SV (30 mg) Inhixa sākumdevu ievadīs injekcijas veidā vēnā.
- Vienlaicīgi Inhixa Jums ievadīs injekcijas veidā zemādā (subkutāna injekcija). Parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Parasti ārsts lūgs Jums lietot arī acetilsalicilskābi (aspirīnu).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Inhixa.

STEMI tipa sirdslēkme, ja esat 75 gadus vecs vai vecāks:

- Parastā deva ir 75 SV (0,75 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Maksimālais Inhixa daudzums pirmajās divās injekcijās ir 7500 SV (75 mg).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Inhixa.

Pacientiem, kuriem veic procedūru, ko sauc par perkutānu koronāru intervenci (PCI):

Atkarībā no tā, kad Jums pēdējoreiz ievadīja Inhixa, Jūsu ārsts var izlemt lietot Inhixa papildu devu pirms PCI procedūras. To ievada injekcijas veidā vēnā.

3. Trombu veidošanās novēršana dialīzes iekārtas caurulītēs

- Parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas.
- Inhixa pievieno caurulītē, kas iziet no ķermeņa (arteriālā līnija) dialīzes sesijas sākumā. Ar šādu daudzumu parasti pietiek 4 stundas ilgai sesijai. Tomēr, ja nepieciešams, ārsts var lietot Jums papildu devu — no 50 SV līdz 100 SV (no 0,5 līdz 1 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci bez adatas aizsarga

Ja spējat injicēt sev šīs zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas to izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārļiecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.
- 5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

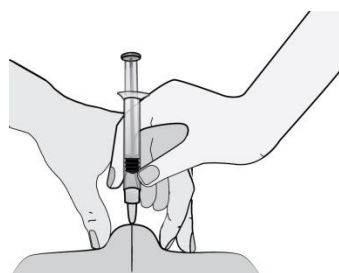


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

- 6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

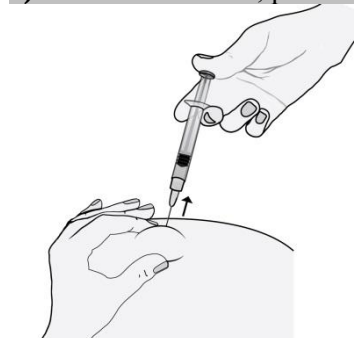
Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā.



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 10) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Kā injicēt sev Inhixa ar pilnšļirci ar adatas aizsargu

Jūsu pilnšļircei ir pievienots adatas aizsargs, lai aizsargātu Jūs pret savainošanu ar adatu.

Ja spējat injicēt sev šīs zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Inhixa injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un šķidrums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas to izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

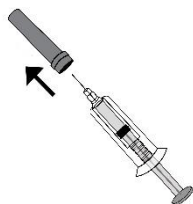
Norādījumi par Inhixa injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai Jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Izņemiet no kastes plastmasas blisteri ar pilnšļirci. Atveriet blisteri un izņemiet pilnšļirci.

- 5) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

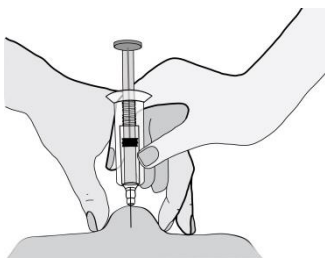


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā Jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

- 6) Turiet šļirci rokā, ar kuru Jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

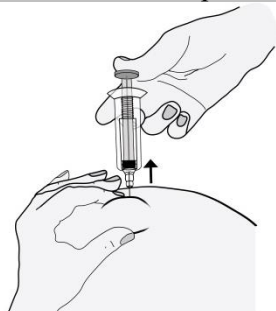
Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 7) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



8) Ar īkšķi nospiediet uz leju virzuli. Tā Jūs injicēsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

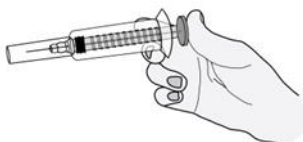
9) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

10) Spēcīgi uzspiediet uz šļirces virzuļa. Adatas plastikāta aizsargs, kam ir cilindra forma, automātiski uzbīdīsies virsū adai, to pilnībā nosedzot.

"CLICK"



11) Izmetiet izmantoto šļirci aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, rīkojieties ar to, kā to norādījis ārsts vai farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Antikoagulantu terapijas mainīšana

- *Pāreja no Inhixa uz asinis šķidrinošajiem līdzekļiem, ko sauc par K vitamīna antagonistiem (piem., varfarīns)*
Ārsts lūgs Jums veikt asinsanalīzi, ko sauc par INR, un pastāstīs, kad būtu atbilstoši pārtraukt lietot Inhixa.
- *Pāreja no asinis šķidrinošajiem līdzekļiem, ko sauc par K vitamīna antagonistiem (piem., varfarīns), uz Inhixa*
Pārtrauciet lietot K vitamīna antagonistu. Ārsts lūgs Jums veikt asinsanalīzi, ko sauc par INR, un pastāstīs, kad būtu atbilstoši sākt lietot Inhixa.
- *Pāreja no Inhixa uz ārstēšanu ar tiešas darbības perorālo antikoagulantu (piemēram, apiksabāns, dabigatrāns, edoksabāns, rivaroksabāns)*
Pārtrauciet lietot Inhixa. Sāciet lietot tiešas darbības perorālo antikoagulantu 0-2 stundas pirms laika, kad būtu jāveic nākamā Inhixa injekcija, un pēc tam turpiniet tā lietošanu, kā parasti.

- *Pāreja no ārstēšanas ar tiešas darbības perorālo antikoagulantu uz Inhixa*
Pārtrauciet lietot tiešas darbības perorālo antikoagulantu. Nesāciet ārstēšanu ar Inhixa, kamēr nav pagājušas 12 stundas pēc tiešas darbības perorāla antikoagulanta pēdējās devas lietošanas.

Ja esat lietojis Inhixa vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka esat lietojis pārāk lielu vai pārāk mazu Inhixa daudzumu, nekavējoties informējiet par to ārstu, medmāsu vai farmaceitu, pat ja nav nekādu problēmu pazīmju. Ja Inhixa nejauši injicē bērnam vai ja bērns nejauši norij šīs zāles, nekavējoties nogādājiet viņu slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā.

Ja esat aizmirsis lietot Inhixa

Ja esat aizmirsis ievadīt zāļu devu, dariet to, tiklīdz atceraties. Nelietojiet dubultu devu tajā pašā dienā, lai aizvietotu aizmirsto devu. Dienasgrāmatas rakstīšana palīdzēs novērst devas izlaišanu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Inhixa

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Svarīgi, lai Jūs turpinātu ievadīt Inhixa injekcijas, līdz ārsts nolemj tās pārtraukt. Pārtraucot lietot šīs zāles, var rasties trombs, kas var būt ļoti bīstams.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tāpat kā citi antikoagulanti (zāles, lai samazinātu asiņu recēšanu), Inhixa var izraisīt asiņošanu, kas var būt bīstama dzīvībai. Dažos gadījumos asiņošana var nebūt redzama.

Ja Jums ir jebkāda asiņošana un tā pati nepārstāj vai ja Jums ir pārmērīgas asiņošanas pazīmes (izteikts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojams pietūkums), nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ārsts var izlemt paturēt Jūs rūpīgā novērošanā vai mainīt Jūsu zāles.

Ja rodas jebkādas smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (piemēram, apgrūtināta elpošana, lūpu, mutes, rīkles vai acu pietūkums), tūlīt pārtrauciet lietot Inhixa un konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Ievērojot jebkuru no šādiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet enoksaparīna lietošanu un meklējiet medicīnisku palīdzību:

- plaši sarkani, zvīņojoši izsitumi ar sacietējumiem zem ādas un pūslīšiem, kopā ar drudzi. Simptomi parasti parādās ārstēšanas sākumā (akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze).

Šādos gadījumos Jums nekavējoties jāinformē ārsts:

- ja Jums ir jebkādas pazīmes, kas liecina par asinsvada nosprostošanos ar trombu, piemēram:
 - krampjveida sāpes, apsārtums, siltuma sajūta vai pietūkums vienā kājā – tie ir dziļo vēnu trombozes simptomi;
 - elpas trūkums, sāpes krūškurvī, samaņas zudums vai asiņu atklepošana – tie ir plaušu embolijas simptomi;
- ja Jums ir sāpīgi izsitumi un tumši sarkanas krāsas plankumi zem ādas, kas neizzūd, tiem uzspiežot. Jūsu ārsts var lūgt veikt Jums asinsanalīzi, lai pārbaudītu trombocītu skaitu.

Iespējamo blakusparādību kopējais saraksts

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Asiņošana.
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Viegļāk nekā parasti var veidoties asinsizplūdumi. Tas var būt ar asinīm saistītas problēmas — samazināta trombocītu skaita — dēļ.

- Sārtas krāsas plankumi uz ādas. Lielāka to rašanās iespējamība ir ķermeņa daļā, kurā Jums injicēts Inhixa.
- Ādas izsitumi (nātrene).
- Niezoša, sarkana āda.
- Asinsizplūdums vai sāpes injekcijas vietā.
- Samazināts eritrocītu skaits.
- Liels trombocītu skaits asinīs
- Galvassāpes.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Pēkšņas, stipras galvassāpes. Tā var būt pazīme, kas liecina par asiņošanu galvas smadzenēs.
- Jūtīguma un pilnuma sajūta vēderā. Jums varētu būt kuņģa asiņošana.
- Lieli neregulāras formas ādas plankumi ar pūšļiem vai bez tiem.
- Ādas kairinājums (lokāls kairinājums).
- Ādas vai acu dzelte, untumšāks urīns. Tās var būt aknu darbības traucējumu pazīmes.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Smaga alerģiska reakcija. Pazīmes var būt, piemēram, šādas: izsitumi, problēmas ar rīšanu vai elpošanu, lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkums.
- Paaugstināts kālija līmenis asinīs. Lielāka tā iespējamība ir cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem vai diabētu. Jūsu ārsts varēs to pārbaudīt, veicot asinsanalīzes.
- Palielināts balto asins šūnu, kuras sauc par eozinofiliem, skaits asinīs. Jūsu ārsts varēs to pārbaudīt, veicot asinsanalīzes.
- Matu izkrišana.
- Osteoporoze (slimība, kad ir lielāka nosliece uz kaulu lūzumiem) pēc ilgstošas lietošanas.
- Tirpšana, notirpums un muskuļu vājums (īpaši ķermeņa apakšējā daļā), ja ir veikta spināla punkcija vai spinālā anestēzija.
- Kontroles zudums pār urīnpūsli vai zarnām (tā, ka nevar kontrolēt, kad jāapmeklē tualete).
- Sacietējums vai mezglis injekcijas vietā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz vairāk informācijas par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Inhixa

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

Pēc atšķaidīšanas šķīdums jāizlieto 8 stundu laikā.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas šķīduma izskatā.

Inhixa pilnšļirces ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles jāizmet.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Inhixa satur

- Aktīvā viela ir enoksaparīna nātrijs sāls.
Katrš ml satur 15,000 SV (150 mg) enoksaparīna nātrijs sāls.
Katra 0,8 ml pilnšļirce satur 12000 SV (120 mg) enoksaparīna nātrijs sāls.
Katra 1 ml pilnšļirce satur 15000 SV (150 mg) enoksaparīna nātrijs sāls.
- Citas sastāvdaļas ir ūdens injekcijām.

Inhixa ārējais izskats un iepakojums

Inhixa 12000 SV (120 mg)/0,8 ml ir 0,8 ml šķīdums:

- caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un violetu polipropilēna virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar adatas aizsargu.

Piegādāts iepakojumā pa:

- 2, 10 un 30 pilnšļircēm
- 10 un 30 pilnšļircēm ar adatas aizsargu

Inhixa 15000 SV (150 mg)/1 ml ir 1 ml šķīdums:

- caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas vāciņu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un tumši zilu polipropilēna virzuļa stieni. Šļirces var būt papildus aprīkotas ar adatas aizsargu.

Piegādāts iepakojumā pa:

- 2, 10 un 30 pilnšļircēm
- 10 un 30 pilnšļircēm ar adatas aizsargu

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varšava
Polija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

Lietuva

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

България

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Luxembourg/Luxemburg

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Magyarország

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Danmark

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland

Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España

TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France

Viatrix Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia

Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος

MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Malta

Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal

Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

România

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

United Kingdom (Northern Ireland)

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācijas par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Inhixa 30 000 SV (300 mg)/3 ml šķīdums injekcijām daudzdevu konteinerā
Inhixa 50 000 SV (500 mg)/5 ml šķīdums injekcijām daudzdevu konteinerā
Inhixa 100 000 SV (1000 mg)/10 ml šķīdums injekcijām daudzdevu konteinerā
Enoxaparinum natricum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Inhixa un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Inhixa lietošanas
3. Kā lietot Inhixa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Inhixa
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Inhixa un kādam nolūkam to lieto

Inhixa satur aktīvo vielu, ko sauc par enoksaparīna nātrija sāli un kas ir mazmolekulārs heparīns (*low molecular weight heparin, LMWH*).

Inhixa darbojas divējādi.

- 5) Neļaujot esošajiem trombiem kļūt lielākiem. Tas palīdz organismam tos sašķelt un vairs neļauj tiem nodarīt kaitējumu Jūsu organismam.
- 6) Pārtraucot trombu veidošanos asinīs.

Inhixa var lietot, lai:

- vērštos pret trombiem, kas ir asinīs;
- pārtrauktu trombu veidošanos asinīs šādās situācijās:
 - pirms un pēc operācijas;
 - ja Jums ir akūta slimība un tā saistīta ar ierobežota kustīguma periodu;
 - ja Jums ir bijis trombs vēža dēļ, lai novērstu turpmāku trombu veidošanos;
 - ja Jums ir nestabila stenokardija (slimība, kad sirdij nepieplūst pietiekami daudz asiņu);
 - pēc sirdslēkmes;
- pārtrauktu trombu veidošanos dialīzes iekārtā (to izmanto cilvēkiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem).

2. Kas Jums jāzina pirms Inhixa lietošanas

Nelietojiet Inhixa šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret enoksaparīna nātrija sāli vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Alerģiskas reakcijas pazīmes ir izsitumi, rīšanas vai elpošanas traucējumi, lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkums.
- Ja Jums ir alerģija pret heparīnu vai citiem mazmolekulāriem heparīniem, piemēram, nadroparīnu, tinzaparīnu vai dalteparīnu.

- Ja Jums pēdējo 100 dienu laikā ir bijusi reakcija pret heparīnu, kas izraisījusi izteiktu asins recēšanas šūnu (trombocītu) skaita samazinājumu — šādu reakciju sauc par heparīna ierosinātu trombocitopēniju — vai ja Jums asinīs ir antivielas pret enoksaparīnu.
- Ja Jums ir spēcīga asiņošana vai stāvoklis, kas saistīts ar lielu asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla, nesen veikta galvas smadzeņu vai acu operācija), tai skaitā nesen bijis insults ar asiņošanu.
- Ja Jūs lietojat Inhixa pret organismā esošiem trombiem un Jums nākamo 24 stundu laikā paredzēta spinālā vai epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija.
- Ja pacients ir priekšlaicīgi dzimis vai jaundzimušais līdz 1 mēneša vecumam, jo ir smagas toksicitātes, tostarp izmainītas elpošanas (smakšanas sindroma – *gasping syndrome*), risks.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar Inhixa nedrīkst aizstāt citas mazmolekulāru heparīnu grupai piederošas zāles un otrādi. Tas ir tāpēc, ka tās nav gluži vienādas, un tām nav identiska aktivitāte un lietošanas norādījumi.

Pirms Inhixa lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums kādreiz ir bijusi reakcija pret heparīnu, kas izraisījusi trombocītu skaita izteiktu samazināšanos;
- ja Jums plānota spinālā vai epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija (skatīt sadaļu “Operācijas un anestēzijas līdzekļi”): starp Inhixalietošanu un šo procedūru jābūt starplaikam;
- ja Jums ir sirds vārstuļa protēze;
- ja Jums ir endokardīts (sirds iekšējās virsmas infekcija);
- ja Jums anamnēzē ir kuņģa čūla;
- ja Jums ir nesen bijis insults;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens;
- ja Jums ir diabēts un tā izraisītas problēmas ar acu asinsvadiem (to sauc par diabētisku retinopātiju);
- ja Jums pirms neilga laika ir veikta acu vai galvas smadzeņu operācija;
- ja esat gados vecāks cilvēks (pēc 65 gadu vecuma) un it īpaši, ja esat vairāk nekā 75 gadus vecs;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir nepietiekams svars vai liekais svars;
- ja Jums ir augsts kālija līmenis asinīs (to var pārbaudīt, veicot asinsanalīzes);
- ja Jūs pašlaik lietojat zāles, kas ietekmē asiņošanu (skatīt sadaļu zemāk “Citas zāles un Inhixa”).

Pirms šo zāļu lietošanas sākšanas un ar noteiktiem starplaikiem to lietošanas laikā Jums var veikt **asinsanalīzes**; tas vajadzīgs, lai noteiktu asins recēšanas šūnu (trombocītu) un kālija līmeni Jūsu asinīs.

Bērni un pusaudži

Inhixa drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem nav novērtēta.

Citas zāles un Inhixa

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

- Varfarīns – antikoagulants, ko izmanto asiņu šķīdināšanai.
- Acetilsalicilskābe (zināma arī kā aspirīns vai ASS), klopidogrels vai citas zāles, ko izmanto trombu veidošanās profilaksei (skatīt arī 3. punktu, sadaļu "Antikoagulanta terapijas mainīšana").
- Dekstrāna injekcija – izmanto kā asiņu aizstājēju.
- Ibuprofēns, diklofenaks, ketorolaks vai citas zāles, kas zināmas kā nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi un ko izmanto sāpju un pietūkuma mazināšanai artrīta un citu slimību gadījumā.
- Prednizolons, deksametazons vai citas zāles, ko izmanto astmas, reimatoīdā artrīta un citu slimību ārstēšanai.

- Zāles, kas paaugstina kālija līmeni asinīs, piemēram, kālija sāļi, urīndzenošie līdzekļi, dažas zāles ar sirdi saistītu problēmu novēršanai.

Operācijas un anestēzijas līdzekļi

Ja Jums paredzēta spināla punkcija vai operācija ar epidurālo vai spinālo anestēziju, informējiet ārstu, ka Jūs lietojat Inhixa. Skatīt "Nelietojiet Inhixa šādos gadījumos". Pastāstiet ārstam arī tad, ja Jums ir jebkāda veida problēmas ar mugurkaulu un ja Jums kādreiz ir veikta mugurkaula operācija.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat grūtniece un Jums ir mehāniska sirds vārstuļa protēze, Jums var būt palielināts trombu veidošanās risks. Jūsu ārstam vajadzētu pārrunāt to ar Jums.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Inhixa neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Izsekojamība

Ir svarīgi reģistrēt Inhixa sērijas numuru. Tāpēc katru reizi, kad saņemat jaunu Inhixa iepakojumu, pierakstiet datumu un sērijas numuru (kas norādīts uz iepakojuma pēc Lot) un glabājiet šo informāciju drošā vietā.

Inhixa satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā ieteicamo devu diapazonā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Inhixa satur benzilspirtu

Inhixa satur benzilspirtu (45 mg/3 ml; 75 mg/5 ml; 150 mg/10 ml). Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Benzilspirts ir saistīts ar smagu blakusparādību, tajā skaitā elpošanas traucējumu (ko sauc par smakšanas sindromu – *gasping syndrome*) risku maziem bērniem.

Nedodiet savam jaundzimušajam bērnam (līdz 4 nedēļu vecumam), ja vien to nav ieteicis ārsts. Nelietot ilgāk par nedēļu maziem bērniem (līdz 3 gadu vecumam), ja vien to nav ieteicis ārsts vai farmaceits.

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir aknu vai nieru slimība, ja esat grūtniece vai Jūs barojat bērnu ar krūti. Tas nepieciešams tādēļ, ka liels daudzums benzilspirta var uzkrāties Jūsu organismā un izraisīt blakusparādības (ko sauc par metabolisko acidozi).

3. Kā lietot Inhixa

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Šo zāļu lietošana

- -Parasti Inhixa Jums ievadīs ārsts vai medmāsa. Tas ir tāpēc, ka tas jāievada injekcijas veidā.
 - Pēc došanās mājās Jums var būt nepieciešams turpināt lietot Inhixa un ievadīt to patstāvīgi.
 - Inhixa parasti ievada injekcijas veidā zemādā (subkutāni).
 - Pēc noteikta veida sirdslēkmes vai operācijas Inhixa var ievadīt injekcijas veidā vēnā.
 - Inhixa var pievienot caurulītē, kas iziet no ķermeņa (arteriālā līnija) dialīzes sesijas sākumā.
- Inhixa nedrīkst injicēt muskulī.

Cik daudz zāļu Jums lielos

- Lēmumu par to, cik daudz Inhixa Jums lietot, pieņems ārsts. Deva būs atkarīga no zāļu lietošanas iemesla.
- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jums var lietot mazāku Inhixa daudzumu.

1. Asinīs esošu trombu likvidēšana

- Parastā deva ir 150 SV (1,5 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas vienu reizi dienā vai 100 SV (1 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas divreiz dienā.
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Inhixa.

2. Trombu veidošanās asinīs pārtraukšana šādās situācijās

❖ *Operācija vai ierobežota kustīguma periodi slimības dēļ*

- Deva būs atkarīga no tā, cik liela Jums ir tromba veidošanās iespējamība. Jums ievadīs 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) Inhixa katru dienu.
- Ja Jums paredzēta operācija, pirmo injekciju parasti ievadīs 2 stundas vai 12 stundas pirms operācijas.
- Ja slimības dēļ Jums ir ierobežots kustīgums, parasti Jums ievadīs 4000 SV (40 mg) Inhixa katru dienu.
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Inhixa.

❖ *Pēc sirdslēkmes*

Inhixa var lietot divu dažādu veidu sirdslēkmju gadījumā: to nosaukumi ir STEMI (miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu (*ST segment elevation myocardial infarction*)) vai ne-STEMI (NSTEMI). Jums lietotais Inhixa daudzums būs atkarīgs no Jūsu vecuma un notikušās sirdslēkmes veida.

NSTEMI tipa sirdslēkme:

- Parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Parasti ārsts lūgs Jums lietot arī acetilsalicilskābi (aspirīnu).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Inhixa.

STEMI tipa sirdslēkme, ja esat jaunāks par 75 gadiem:

- 3000 SV (30 mg) Inhixa sākumdevu ievadīs injekcijas veidā vēnā.
- Vienlaicīgi Inhixa Jums ievadīs injekcijas veidā zemādā (subkutāna injekcija). Parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Parasti ārsts lūgs Jums lietot arī acetilsalicilskābi (aspirīnu).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Inhixa.

STEMI tipa sirdslēkme, ja esat 75 gadus vecs vai vecāks:

- Parastā deva ir 75 SV (0,75 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Maksimālais Inhixa daudzums pirmajās divās injekcijās ir 7500 SV (75 mg).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Inhixa.

Pacientiem, kuriem veic procedūru, ko sauc par perkutānu koronāru intervenci (PCI)

Atkarībā no tā, kad Jums pēdējoreiz ievadīja Inhixa, Jūsu ārsts var izlemt lietot Inhixa papildu devu pirms PCI procedūras. To ievada injekcijas veidā vēnā.

3. Trombu veidošanās novēršana dialīzes iekārtas caurulītēs

- Parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas.
- Inhixa pievieno caurulītē, kas iziet no ķermeņa (arteriālā līnija) dialīzes sesijas sākumā. Ar šādu daudzumu parasti pietiek 4 stundas ilgai sesijai. Tomēr, ja nepieciešams, ārsts var lietot Jums papildu devu — no 50 SV līdz 100 SV (no 0,5 līdz 1 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas.

Antikoagulantu terapijas mainīšana

Pāreja no Inhixa uz asinīs šķīdriņošajiem līdzekļiem, ko sauc par K vitamīna antagonistiem (piem., varfarīns)

Ārsts lūgs Jums veikt asinsanalīzi, ko sauc par INR, un pastāstīs, kad būtu atbilstoši pārtraukt lietot Inhixa.

Pāreja no asinis šķidrinošajiem līdzekļiem, ko sauc par K vitamīna antagonistiem (piem., varfarīns), uz Inhixa

Pārtrauciet lietot K vitamīna antagonistu. Ārsts lūgs Jums veikt asinsanalīzi, ko sauc par INR, un pastāstīs, kad būtu atbilstoši sākt lietot Inhixa.

Pāreja no Inhixa uz ārstēšanu ar tiešas darbības perorālo antikoagulantu (piemēram, apiksabāns, dabigatrāns, edoksabāns, rivaroksabāns)

Pārtrauciet lietot Inhixa. Sāciet lietot tiešas darbības perorālo antikoagulantu 0–2 stundas pirms laika, kad būtu jāveic nākamā Inhixa injekcija, un pēc tam turpiniet tā lietošanu, kā parasti.

Pāreja no ārstēšanas ar tiešas darbības perorālo antikoagulantu uz Inhixa

Pārtrauciet lietot tiešas darbības perorālo antikoagulantu. Nesāciet ārstēšanu ar Inhixa, kamēr nav pagājušas 12 stundas pēc tiešas darbības perorāla antikoagulanta pēdējās devas lietošanas.

Ja esat lietojis Inhixa vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka esat lietojis pārāk lielu vai pārāk mazu Inhixa daudzumu, nekavējoties informējiet par to ārstu, medmāsu vai farmaceitu, pat ja nav nekādu problēmu pazīmju. Ja Inhixa nejauši injicē bērnam vai ja bērns nejauši norij šīs zāles, nekavējoties nogādājiet viņu slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā.

Ja esat aizmirsis lietot Inhixa

Ja esat aizmirsis ievadīt zāļu devu, dariet to, tiklīdz atceraties. Nelietojiet dubultu devu tajā pašā dienā, lai aizvietotu aizmirsto devu. Dienasgrāmatas rakstīšana palīdzēs novērst devas izlaišanu.

Ja pārtraucat lietot Inhixa

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Svarīgi, lai Jūs turpinātu ievadīt Inhixa injekcijas, līdz ārsts nolemj tās pārtraukt. Pārtraucot lietot šīs zāles, var rasties trombs, kas var būt ļoti bīstams.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tāpat kā citi antikoagulanti (zāles, lai samazinātu asiņu recēšanu), Inhixa var izraisīt asiņošanu, kas var būt bīstama dzīvībai. Dažos gadījumos asiņošana var nebūt redzama.

Ja Jums ir jebkāda asiņošana un tā pati neapstājas vai ja Jums ir pārmērīgas asiņošanas pazīmes (izteikts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojams pietūkums), nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ārsts var izlemt paturēt Jūs rūpīgā novērošanā vai mainīt Jūsu zāles.

Ja rodas jebkādas smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (piemēram, apgrūtināta elpošana, lūpu, mutes, rīkles vai acu pietūkums), tūlīt pārtrauciet lietot Inhixa un konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Ievērojot jebkuru no šādiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet enoksaparīna lietošanu un meklējiet medicīnisku palīdzību:

- plaši sarkani, zvīņojoši izsitumi ar sacietējumiem zem ādas un pūslīšiem, kopā ar drudzi. Simptomi parasti parādās ārstēšanas sākumā (akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze).

Jums ir nekavējoties jāinformē ārsts šādos gadījumos:

- ja Jums ir jebkādas pazīmes, kas liecina par asinsvada nosprostošanos ar trombu, piemēram:
 - krampjveida sāpes, apsārtums, siltuma sajūta vai pietūkums vienā kājā – tie ir dziļo vēnu trombozes simptomi;

- elpas trūkums, sāpes krūškurvī, samaņas zudums vai asiņu atklepošana – tie ir plaušu embolijas simptomi;
- ja Jums ir sāpīgi izsitumi un tumši sarkanas krāsas plankumi zem ādas, kas neizzūd, tiem uzspiežot.

Jūsu ārsts var lūgt veikt Jums asinsanalīzi, lai pārbaudītu trombocītu skaitu.

Iespējamo blakusparādību kopējais saraksts

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Asiņošana.
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Viegļāk nekā parasti var veidoties asinsizplūdumi. Tas var būt ar asinīm saistītas problēmas – samazināta trombocītu skaita – dēļ.
- Sārtas krāsas plankumi uz ādas. Lielāka to rašanās iespējamība ir ķermeņa daļā, kurā Jums injicēts Inhixa.
- Ādas izsitumi (nātrene).
- Niezoša, sarkana āda.
- Asinsizplūdums vai sāpes injekcijas vietā.
- Samazināts eritrocītu skaits.
- Liels trombocītu skaits asinīs.
- Galvassāpes.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Pēkšņas, stipras galvassāpes. Tā var būt pazīme, kas liecina par asiņošanu galvas smadzenēs.
- Jūtīguma un pilnuma sajūta vēderā. Jums varētu būt kuņģa asiņošana.
- Lielu neregulāras formas ādas plankumi ar pūšļiem vai bez tiem.
- Ādas kairinājums (lokāls kairinājums).
- Ādas vai acu dzelte, tumšāks urīns. Tās varētu būt aknu darbības traucējumu pazīmes.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Smaga alerģiska reakcija. Pazīmes var būt, piemēram, šādas: izsitumi, problēmas ar rīšanu vai elpošanu, lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkums.
- Paaugstināts kālija līmenis asinīs. Lielāka tā iespējamība ir cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem vai diabētu. Jūsu ārsts varēs to pārbaudīt, veicot asinsanalīzes.
- Palielināts balto asins šūnu, kuras sauc par eozinofiliem, skaits asinīs. Jūsu ārsts varēs to pārbaudīt, veicot asinsanalīzes.
- Matu izkrišana.
- Osteoporoze (slimība, kad ir lielāka nosliece uz kaulu lūzumiem) pēc ilgstošas lietošanas.
- Tirpšana, notirpums un muskuļu vājums (īpaši ķermeņa apakšējā daļā), ja ir veikta spināla punkcija vai spinālā anestēzija.
- Kontroles zudums pār urīnpūsli vai zarnām (tā, ka nevar kontrolēt, kad jāapmeklē tualete).
- Sacietējums vai mezglis injekcijas vietā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz vairāk informācijas par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Inhixa

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

Pēc pirmās atvēršanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 28 dienas 25 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa pēc atvēršanas zāles var uzglabāt ne ilgāk par 28 dienām temperatūrā līdz 25 °C. Par atšķirīgu uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu infūzijām vai 5 % glikozes šķīdumu injekcijām.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 8 stundas 25 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atšķaidīšanas metode izslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma iespējamību, zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanu laiku un uzglabāšanas apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas šķīduma izskatā.

Neizlietotās zāles jāizmet.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Inhixa satur

- Aktīvā viela ir enoksaparīna nātrija sāls.
Viens ml satur 10 000 SV (100 mg) enoksaparīna nātrija sāls.
Viens flakons (3,0 ml) satur 30 000 SV (300 mg) enoksaparīna nātrija sāls.
Viens flakons (5,0 ml) satur 50 000 SV (500 mg) enoksaparīna nātrija sāls.
Viens flakons (10,0 ml) satur 100 000 SV (1000 mg) enoksaparīna nātrija sāls.
- Citas sastāvdaļas ir benzilspirts (skatīt 2. punktu) un ūdens injekcijām.

Inhixa ārējais izskats un iepakojums

3 ml šķīduma: caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases stikla flakonā, kas noslēgts ar gumijas aizbāzni injekcijām un baltu alumīnija un plastmasas vāciņu, kartona kastītē.

Piegādāts iepakojumos pa: 1 flakonam.

5 ml šķīduma: caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases stikla flakonā, kas noslēgts ar gumijas aizbāzni injekcijām un pelēku alumīnija un plastmasas vāciņu, kartona kastītē.

Piegādāts iepakojumos pa 5 flakoniem.

10 ml šķīduma: caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases stikla flakonā, kas noslēgts ar gumijas aizbāzni injekcijām un baltu alumīnija un plastmasas vāciņu, kartona kastītē.

Piegādāts iepakojumos pa 1 vai 5 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Nīderlande

Ražotājs

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varšava
Polija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

Lietuva

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

България

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Luxembourg/Luxemburg

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Magyarország

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Danmark

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Malta

Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Deutschland

Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Nederland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Eesti

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Norge

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Ελλάδα

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Österreich

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

España

TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

Polska

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

France

Viatrix Santé
+33 4 37 25 75 00

Portugal

Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

Hrvatska

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

România

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Ireland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Slovenija

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Ísland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia

Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος

MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Slovenská republika

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

United Kingdom (Northern Ireland)

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācijas par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.