

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Inhixa 2.000 i.e. (20 mg)/ 0,2 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

10.000 i.e./ml (100 mg/ml) raztopina za injiciranje

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 2.000 i.e. aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata (to ustreza 20 mg) v 0,2 ml vode za injekcije.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Natrijev enoksparinat je biološka snov, dobljena z alkalno depolimerizacijo heparinovega benzilestra, pridobljenega iz črevesne sluznice svinj.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (injekcija)
Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Inhixa je indicirano pri odraslih za:

Profilakso venske trombembolične bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem, zlasti po ortopedskih ali splošnih operacijah, vključno z operacijami zaradi raka.

Profilakso venske trombembolične bolezni pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo (npr. z akutnim srčnim popuščanjem, respiratorno insuficienco, hudimi okužbami ali revmatskimi boleznimi) in zmanjšano mobilnostjo, ki imajo povečano tveganje za vensko trombembolijo.

Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE), razen PE, ki bo verjetno zahtevala trombolitično zdravljenje ali operacijo.

Podaljšano zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njunega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom.

Preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Akutni koronarni sindrom:

- Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST (NSTEMI) v kombinaciji s peroralno acetilsalicilno kislino.
- Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST (STEMI), vključno z bolniki, ki bodo zdravljeni konzervativno ali s poznejšo perkutano koronarno intervencijo (PKI).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Profilaksa venske trombembolične bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem

Tveganje za tromboembolijo je mogoče pri posameznem bolniku oceniti z validiranim modelom stratifikacije tveganja.

Za bolnike z zmernim tveganjem za tromboembolijo je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 2.000 i.e. (20 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji. Dokazano je, da je predoperacijska uvedba (2 uri pred operacijo) 2.000 i.e. natrijevega enoksaparinata (20 mg) pri operacijah z zmernim tveganjem učinkovita in varna.

Pri bolnikih z zmernim tveganjem je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinom nadaljevati vsaj še 7 do 10 dni, ne glede na stanje okrevanja (npr. mobilnost). S profilakso je treba nadaljevati, dokler bolnikova mobilnost ni več bistveno zmanjšana.

Če ima bolnik veliko tveganje za tromboembolijo, je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji; uporaba naj se po možnosti začne 12 ur pred operacijo. Če obstaja potreba po uvedbi profilakse z natrijevim enoksaparinom več kot 12 ur pred operacijo (npr. bolniki z velikim tveganjem, ki čakajo na odloženo ortopedsko operacijo), je treba zadnjo injekcijo dati najpozneje 12 ur pred operacijo in uporabo znova začeti 12 ur po operaciji.

- Pri bolnikih z večjo ortopedsko operacijo je priporočljiva podaljšana tromboprofilaksa do 5 tednov.
- Pri bolnikih z velikim tveganjem za vensko tromboembolijo (VTE) s trebušno ali medenično operacijo zaradi raka je priporočljiva podaljšana tromboprofilaksa do 4 tedne.

Profilaksa venske tromboembolije pri nekirurških bolnikih

Priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata je 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji. Zdravljenje z natrijevim enoksaparinom se predpiše za vsaj 6 do 14 dni, ne glede na stanje okrevanja (npr. mobilnost). Korist zdravljenja, daljšega od 14 dni, ni ugotovljena.

Zdravljenje GVT in PE

Natrijev enoksaparinat je mogoče uporabiti v subkutani injekciji 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan ali v dveh injekcijah po 100 i.e./kg (1 mg/kg) na dan.

Shemo mora zdravnik izbrati na podlagi ocene posameznega bolnika, vključno z ovrednotenjem tveganja za tromboembolijo in tveganja za krvavitev. Pri bolnikih brez zapletov, z majhnim tveganjem za ponovitev VTE je priporočljivo uporabiti odmerni shemo 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan. Pri vseh drugih bolnikih, npr. debelih bolnikih, bolnikih s simptomatsko PE, rakom, ponovno VTE ali proksimalno trombozo (vena iliaca), je priporočljivo uporabiti odmerni shemo 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan.

Zdravljenje z natrijevim enoksaparinom se predpiše za povprečno 10 dni. Ko je ustrezno, je treba uvesti peroralne antikoagulate (glejte "Prehod med natrijevim enoksaparinom in peroralnimi antikoagulanti" na koncu poglavja 4.2).

Pri podaljšanem zdravljenju globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanju njenega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom morajo zdravniki previdno oceniti tveganje za tromboembolijo in tveganje za krvavitev pri posameznem bolniku.

Priporočeni odmerek je 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan v subkutani injekciji v obdobju 5 do 10 dni, nato pa 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano v obdobju do 6 mesecev. Po 6 mesecih antikoagulantnega zdravljenja je potrebno ponovno oceniti njegove koristi.

Preprečevanje nastanka krvnih strdkov med hemodializo

Priporočeni odmerek je 100 i.e./kg (1 mg/kg) natrijevega enoksaparinata.

Bolnikom, ki imajo veliko tveganje za krvavitev, je treba odmerek zmanjšati na 50 i.e./kg (0,5 mg/kg) v primeru dvojnega žilnega dostopa ali na 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) v primeru enojnega žilnega dostopa.

Med hemodializo je treba natrijev enoksaparinat vbrizgati v arterijsko linijo sistema, in sicer na začetku dializiranja. Učinek tega odmerka po navadi zadošča za 4-urno dializo, a če se pojavijo fibrinski obročki,

npr. po dializi, ki je daljša kot po navadi, je mogoče dati dodaten odmerek od 50 do 100 i.e./kg (0,5 do 1 mg/kg).

Podatkov o bolnikih, ki bi uporabljali natrijev enoksaparinat za profilakso ali zdravljenje in med hemodializami, ni.

Akutni koronarni sindrom: Zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI ter zdravljenje akutnega STEMI

- Za zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur v subkutani injekciji, dani v kombinaciji z antiagregacijskim zdravljenjem. Zdravljenje mora trajati vsaj 2 dni, nadaljevati ga je treba do klinične stabilizacije. Običajno traja zdravljenje od 2 do 8 dni.
Acetilsalicilna kislina je priporočljiva za vse bolnike brez kontraindikacij, in sicer v začetnem peroralnem polnilnem odmerku od 150 do 300 mg (pri bolnikih, ki še niso prejeli acetilsalicilne kisline) in v vzdrževalnem odmerku od 75 do 325 mg/dan dolgoročno, ne glede na strategijo zdravljenja.

Za zdravljenje akutnega STEMI je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata enkratno intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg) in 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano, nato pa 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur (največ 10.000 i.e. (100 mg) za vsakega od prvih dveh subkutanih odmerkov). Sočasno je treba uporabiti ustrezno antiagregacijsko zdravljenje, na primer peroralno acetilsalicilno kislino (od 75 do 325 mg enkrat na dan), če ni kontraindicirano. Priporočeno trajanje zdravljenja je 8 dni ali do odpusta iz bolnišnice, kar od tega je prej. Kadar je natrijev enoksaparinat uporabljen s trombolitikom (specifičnim ali nespecifičnim za fibrin), ga je treba dati v obdobju od 15 minut pred do 30 minut po začetku fibrinolitičnega zdravljenja.

- Za odmerke pri bolnikih, starih ≥ 75 let, glejte odstavek "Starejše osebe".
- Če je bil pri bolnikih, zdravljenih s PKI, zadnji subkutani odmerek natrijevega enoksaparinata uporabljen manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, dodatno dajanje ni potrebno. Če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem, je treba dati intravenski bolus 30 i.e./kg (0,3 mg/kg) natrijevega enoksaparinata.

Posebne populacije bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega enoksaparinata pri pediatrični populaciji nista bili dokazani.

Starejše osebe

Starejšim bolnikom odmerka ni treba zmanjšati za nobeno indikacijo razen za STEMI; izjema so bolniki, ki imajo okvarjeno delovanje ledvic (glejte spodaj "Okvara ledvic" in poglavje 4.4).

Za zdravljenje akutnega STEMI pri starejših bolnikih, starih ≥ 75 let, se ne sme uporabiti začetnega intravenskega bolusa. Odmerjanje začnite s 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) subkutano na 12 ur (največ 7.500 i.e. (75 mg) za vsakega od prvih dveh subkutanih odmerkov, nato pa 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) subkutano za preostale odmerke). Za odmerke pri starejših bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic glejte "Okvara ledvic", spodaj, in poglavje 4.4.

Okvara jeter

Podatkov o bolnikih z okvaro jeter je malo (glejte poglavji 5.1 in 5.2), zato je pri takšnih bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Huda okvara ledvic

Natrijev enoksaparinat ni priporočljiv za bolnike s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), ker za to populacijo ni dovolj podatkov o drugih uporabah razen za preprečevanje nastanka krvnih strdkov pri zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Preglednica za odmerke pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15-30 ml/min):

<u>Indikacija</u>	<u>Odmerna shema</u>
Profilaksa venske trombembolične bolezni	2.000 i.e. (20 mg) subkutano enkrat na dan
Zdravljenje GVT in PE	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Zdravljenje akutnega STEMI (bolniki, mlajši od 75 let)	1 x intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg) in obenem 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano, nato 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano na 24 ur
Zdravljenje akutnega STEMI (bolniki, starejši od 75 let)	Brez začetnega intravenskega bolusa 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano, nato 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano na 24 ur

Priporočene prilagoditve odmerkov ne veljajo, če je indikacija hemodializa.

Zmerna in blaga okvara ledvic

Čeprav pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina 30-50 ml/min) ali blago (očistek kreatinina 50-80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi, je priporočljivo natančno klinično spremljanje.

Način uporabe

Zdravilo Inhixa ni indicirano za intramuskularno uporabo in ga ne smete dajati po tej poti.

Za profilakso venske trombembolične bolezni po operaciji, za zdravljenje GVT in PE, za podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom, ter za zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI je treba natrijev enoksaparinat injicirati subkutano.

Zdravljenje akutnega STEMI je treba začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.

Za preprečevanje nastanka strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo se daje skozi arterijsko linijo v dializni obtok.

Napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo je pripravljena za takojšnjo uporabo.

Pri uporabi ampul ali večodmernih vial je za odvzem ustrezne količine zdravila priporočljivo uporabiti tuberkulinsko ali drugo enakovredno brizgo.

Postopek subkutanega injiciranja

Zaželeno je, da bolnik med injiciranjem leži. Natrijev enoksaparinat se daje z globoko subkutano injekcijo.

Pri uporabi napolnjene injekcijske brizge iz nje pred injiciranjem ne smete poskušati odstraniti zračnega mehurčka, da ne pride do izgube zdravila. Če potrebna količina zdravila za injiciranje zahteva prilagoditev glede na bolnikovo telesno maso, uporabite graduirano napolnjeno injekcijsko brizgo, s katero boste potrebno količino dosegli tako, da boste pred injiciranjem zavrgli odvečno količino. Ne pozabite, da v nekaterih primerih zaradi graduacije na brizgi ni mogoče nastaviti točnega odmerka; v takšnem primeru je treba količino zaokrožiti na najbližjo graduacijo.

Injicirati je treba izmenjaje v levi in desni anterolateralni ali posterolateralni del trebušne stene.

Celotno dolžino igle navpično zabodite v kožno gubo, ki jo nežno držite med palcem in kazalcem. Kožne gube ne smete izpustiti, dokler injiciranje ni končano. Mesta injiciranja po injiciranju ne drgnite.

Opomba za napolnjene injekcijske brizge, opremljene z avtomatskim varnostnim sistemom: Varnostni sistem se sproži na koncu injiciranja (glejte navodila v poglavju 6.6).

V primeru samoinjiciranja je treba bolniku naročiti, naj upošteva navodila v navodilu za uporabo, priloženem v pakiranju zdravila.

Intravensko (bolusno) injiciranje (samo za indikacijo akutni STEMI)

Zdravljenje akutnega STEMI je treba začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.

Za intravensko injiciranje je mogoče uporabiti ali večodmerno vialo ali napolnjeno injekcijsko brizgo. Natrijev enoksaparinat je treba dati po intravenski liniji. Ne smete ga mešati ali uporabiti sočasno z drugimi zdravili. Da boste preprečili možno mešanje natrijevega enoksaparinata z drugimi zdravili, morate intravenski dostop sprati z zadostno količino 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 5 % glukoze v vodi za injiciranje, in sicer pred dajanjem intravenskega bolusa natrijevega enoksaparinata in po njem, da boste nastavek očistili zdravila. Natrijev enoksaparinat lahko varno daste z normalno raztopino natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9 %) ali 5 % glukozo v vodi za injiciranje.

Začetni bolus 3.000 i.e. (30 mg)

Za injiciranje začetnega bolusa 3.000 i.e. (30 mg) natrijevega enoksaparinata z graduirano napolnjeno injekcijsko brizgo je treba iztisniti odvečno količino, tako da bo v brizgi ostalo le 3.000 i.e. (30 mg). Odmerek 3.000 i.e. (30 mg) lahko potem neposredno injicirate v intravensko linijo.

Dodaten bolus za PKI, če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem

Bolniki, zdravljeni s PKI, morajo dobiti dodaten intravenski odmerek 30 i.e./kg (0,3 mg/kg), če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Da bi zagotovili točnost majhnih injiciranih količin, je zdravilo priporočljivo razredčiti na 300 i.e./ml (3 mg/ml).

Za pripravo raztopine 300 i.e./ml (3 mg/ml) z uporabo napolnjene injekcijske brizge s 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata je priporočljivo uporabiti 50-ml infuzijsko vrečko (tj. z uporabo raztopine natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9 %) ali 5 % glukoze v vodi za injiciranje) takole: Iz infuzijske vrečke z brizgo odvzemite 30 ml in to tekočino zavržite. Injicirajte celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge s 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata v 20 ml, ki so preostali v vrečki. Vsebinsko vrečke obzirno premešajte. Z brizgo, s katero boste zdravilo injicirali v intravensko linijo, vzemite iz vrečke potrebno količino razredčene raztopine.

Ko je razredčenje končano, lahko količino, ki jo je treba injicirati, izračunate po formuli [količina razredčene raztopine (ml) = bolnikova telesna masa (kg) x 0,1], ali uporabite spodnjo preglednico. Raztopino je priporočljivo pripraviti tik pred uporabo.

Količina, ki jo je treba injicirati v intravensko linijo po dokončanem razredčenju na koncentracijo 300 i.e. (3 mg)/ml.

Telesna masa	Potrebni odmerek: 30 i.e./kg (0,3 mg/kg)		Količina, ki jo je treba injicirati, če je razredčenje opravljeno na končno koncentracijo 300 i.e. (3 mg) / ml
[kg]	i.e.	[mg]	[ml]
45	1.350	13,5	4,5
50	1.500	15	5
55	1.650	16,5	5,5
60	1.800	18	6
65	1.950	19,5	6,5
70	2.100	21	7
75	2.250	22,5	7,5
80	2.400	24	8
85	2.550	25,5	8,5
90	2.700	27	9
95	2.850	28,5	9,5
100	3.000	30	10
105	3.150	31,5	10,5
110	3.300	33	11
115	3.450	34,5	11,5
120	3.600	36	12
125	3.750	37,5	12,5
130	3.900	39	13
135	4.050	40,5	13,5
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

Injiciranje v arterijsko linijo

Skozi arterijsko linijo se zdravilo v dializni obtok aplicira za preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in peroralnimi antikoagulantni

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in antagonisti vitamina K (VKA – Vitamin K Antagonists)

Za nadzor nad učinkom VKA je treba poostriti klinični nadzor in laboratorijske preiskave (protrombinski čas, izražen kot internacionalno normalizirano razmerje [INR]).

Ker je potreben določen čas, preden VKA doseže svoj največji učinek, je treba uporabo natrijevega enoksaparinata nadaljevati v stalnem odmerku, dokler je potrebno, da bi vrednost INR v dveh zaporednih testiranjih ohranili znotraj želenega terapevtskega območja za konkretno indikacijo.

Bolnikom, ki trenutno prejemajo VKA, je treba VKA ukiniti in jim prvi odmerek natrijevega enoksaparinata dati, ko se vrednost INR zniža pod terapevtsko območje.

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in neposrednimi peroralnimi antikoagulantmi (DOAC – Direct Oral Anticoagulants)

Bolnikom, ki trenutno prejemajo natrijev enoksaparinat, slednjega ukinite in uvedite DOAC od 0 do 2 uri pred časom, ko bi bil na vrsti naslednji redni odmerek natrijevega enoksaparinata (v skladu z navodili za uporabo DOAC).

Bolnikom, ki trenutno prejemajo DOAC, je treba dati prvi odmerek natrijevega enoksaparinata ob času, ko bi bil na vrsti naslednji odmerek DOAC.

Uporaba v primeru spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulantno zdravljenje v okviru epiduralne ali spinalne anestezije/analgezije ali lumbalne punkcije, je zaradi tveganja za nevraksialne hematome priporočljiv skrben nevrološki nadzor (glejte poglavje 4.4).

- *V odmerkih, ki se uporabljajo za profilakso*

Med zadnjo injekcijo natrijevega enoksaparinata v profilaktičnih odmerkih in vstavitvijo igle ali katetra mora miniti vsaj 12 ur brez punkcij.

V primeru kontinuiranih tehnik je potreben podoben odlog vsaj 12 ur pred odstranitvijo katetra.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min pride v poštev podvojitev časa do punkcije/namestitve ali odstranitve katetra na vsaj 24 ur.

Dvourna predoperacijska uvedba 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata ni združljiva z nevraksialno anestezijo.

- *V odmerkih, ki se uporabljajo za zdravljenje*

Med zadnjo injekcijo natrijevega enoksaparinata v kurativnih odmerkih in vstavitvijo igle ali katetra mora miniti vsaj 24 ur brez punkcij (glejte tudi poglavje 4.3).

V primeru kontinuiranih tehnik je potreben podoben odlog 24 ur pred odstranitvijo katetra.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min pride v poštev podvojitev časa do punkcije/namestitve ali odstranitve katetra na vsaj 48 ur.

Bolniki, ki prejemajo odmerke dvakrat na dan (tj. 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) dvakrat na dan ali 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan), morajo izpustiti drugi odmerek natrijevega enoksaparinata, da se zagotovi zadosten presledek med namestitvijo ali odstranitvijo katetra.

Ob teh časih so koncentracije anti-Xa še zaznavne in takšni odlogi niso zagotovilo, da se ne bo pojavil nevraksialni hematoma.

Prav tako ne uporabljajte natrijevega enoksaparinata, dokler ne minejo vsaj 4 ure po spinalni/epiduralni punkciji ali odstranitvi katetra. Odlog mora temeljiti na oceni koristi in tveganja, ki vključuje tako tveganje za trombozo kot tveganje za krvavitev, upošteva poseg in bolnikove dejavnike tveganja.

4.3 Kontraindikacije

Natrijev enoksaparinat je kontraindiciran pri bolnikih s:

- Preobčutljivostjo za natrijev enoksaparinat, heparin ali njegove derivate, vključno z nizkomolekularnimi heparini (NMH), ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Anamnezo imunske, s heparinom izzvane trombocitopenije (HIT) v zadnjih 100 dneh ali prisotnost protiteles v obtoku (glejte tudi poglavje 4.4).
- Aktivno, klinično pomembno krvavitvijo in stanji, povezanimi z velikim tveganjem za krvavitev, vključno z nedavno hemoragično možgansko kapjo, gastrointestinalno razjedo, prisotnostjo maligne novotvorbe z velikim tveganjem za krvavitev, nedavno operacijo na možganih, hrbtnem mozgu ali očeh, znanimi varicami požiralnika ali sumom nanje, arteriovenskimi malformacijami, žilnimi anevrizmami ali pomembnimi intraspinalnimi ali intracerebralnimi žilnimi nepravilnostmi.
- Spinalno ali epiduralno anestezijo ali lokoregionalno anestezijo v primeru uporabe natrijevega enoksaparinata v predhodnih 24 urah (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

NMH so biološka zdravila. Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošno

Natrijevega enoksaparinata ni mogoče uporabljati medsebojno zamenljivo (enota za enoto) z drugimi NMH. Ta zdravila se med seboj razlikujejo po postopku izdelave, molekularni masi, specifični aktivnosti anti-Xa in anti-IIa, enotah, odmerkih ter klinični učinkovitosti in varnosti. Posledica tega so razlike v farmakokinetiki in spremljajočih bioloških učinkih (npr. antitrombinsko delovanje in medsebojno delovanje s trombociti). Zato sta potrebni posebna pozornost in upoštevanje navodil za uporabo, specifičnih za vsako lastniško zdravilo.

Anamneza HIT (> 100 dni)

Uporaba natrijevega enoksaparinata je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo v anamnezi imunsko HIT v zadnjih 100 dneh, ali imajo protitelesa v obtoku (glejte poglavje 4.3). Protitelesa v obtoku lahko ostanejo prisotna več let.

Natrijev enoksaparinat je treba skrajno previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo (> 100 dni) heparinsko izzvane trombocitopenije brez protiteles v obtoku. Odločitev za uporabo natrijevega enoksaparinata sme biti v takšnem primeru narejena le po natančni oceni koristi in tveganja ter po razmisleku o drugih, neheparinskih možnostih zdravljenja (npr. natrijev danaparoid ali lepirudin).

Nadziranje števila trombocitov

Pri bolnikih z rakom in s številom trombocitov pod 80 G/L je treba primernost uporabe antikoagulantnega zdravljenja presoditi za vsak primer posebej, priporočljivo pa je tudi natančno spremljanje.

Tudi pri NMH obstaja tveganje za HIT, posredovano s protitelesi. Če se trombocitopenija pojavi, se to po navadi zgodi med 5. in 21. dnem po začetku zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom.

Tveganje za HIT je večje pri bolnikih po operaciji in predvsem po operacijah na srcu ter pri onkoloških bolnikih.

Zato je pred začetkom zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom in redno med zdravljenjem priporočljivo kontrolirati število trombocitov.

V primeru kliničnih simptomov, ki nakazujejo HIT (kakrašen koli nov pojav arterijske in/ali venske tromboembolije, kakršna koli boleča kožna sprememba na mestu injiciranja, kakršna koli alergijska ali anafilaktoidna reakcija na zdravljenje), je treba kontrolirati število trombocitov. Bolniki se morajo zavedati, da se lahko pojavijo takšni simptomi, in vedeti, da morajo v takšnem primeru obvestiti svojega splošnega zdravnika.

Če se pojavi potrjeno občutno zmanjšanje števila trombocitov (30 do 50 % začetnega števila), je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nemudoma prekiniti in bolnik mora preiti na drugo, neheparinsko antikoagulantno zdravljenje.

Krvavitev

Tako kot pri drugih antikoagulantih se lahko kjer koli v telesu pojavi krvavitev. Če se pojavi krvavitev, je treba ugotoviti njen vir in uvesti ustrezno zdravljenje.

Tako kot druge antikoagulate je treba tudi natrijev enoksaparinat previdno uporabljati pri stanjih, povezanih z večjo možnostjo za krvavitve; takšna so npr.:

- okvarjena hemostaza,
- anamneza peptične razjede,

- nedavna ishemična možganska kap,
- huda arterijska hipertenzija,
- nedavna diabetična retinopatija,
- nevrolška ali oftalmološka operacija,
- sočasna uporaba zdravil, ki poslabšajo hemostazo (glejte poglavje 4.5).

Laboratorijske preiskave

V odmerkih, uporabljenih za profilakso venske tromboembolije, natrijev enoksaparinat ne vpliva pomembno na čas krvavitve in preiskave celotne koagulacije krvi. Prav tako ne vpliva na agregacijo trombocitov ali vezavo fibrinogena na trombocite.

Med uporabo večjih odmerkov se lahko pojavi podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ) in aktiviranega časa strjevanja (ACT – *activated clotting time*). Podaljšanje aPTČ in ACT ne korelirata linearno z večanjem antitrombotičnega delovanja natrijevega enoksaparinata, zato sta neprimerna in nezanesljiva za spremljanje njegovega delovanja.

Spinalna/epiduralna anestezija ali lumbalna punkcija

Spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije se ne sme opraviti v 24 urah po uporabi terapevtskih odmerkov natrijevega enoksaparinata (glejte poglavje 4.3).

Med sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in spinalne/epiduralne anestezije ali spinalne punkcije so bili opisani nevraksialni hematomi, ki so povzročili dolgotrajno ali trajno paralizo. Ti učinki se redko pojavijo med uporabo natrijevega enoksaparinata v odmerku do 4.000 i.e. (40 mg) na dan ali manj.

Tveganje za te učinke je večje v primeru pooperacijske uporabe stalnih epiduralnih katetrov, med sočasno uporabo dodatnih zdravil, ki vplivajo na hemostazo, npr. nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), v primeru travmatske ali ponavljajoče se epiduralne ali spinalne punkcije, ali pri bolnikih z anamnezo spinalne operacije ali spinalno deformacijo.

Da bi zmanjšali tveganje za krvavitve, povezano s sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in epiduralne oz. spinalne anestezije/analgezije ali spinalne punkcije, je treba upoštevati farmakokinetične značilnosti natrijevega enoksaparinata (glejte poglavje 5.2). Namestitev ali odstranitev epiduralnega katetra oz. lumbalne punkcije je najbolje izvesti, ko je antikoagulantni učinek natrijevega enoksaparinata majhen, toda natančen čas, ko je dosežen dovolj majhen antikoagulantni učinek pri posameznem bolniku, ni znan. Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min je potreben dodaten preudarek, ker je odstranjevanje natrijevega enoksaparinata dolgotrajnejše (glejte poglavje 4.2).

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulantno zdravljenje v primeru epiduralne/spinalne anestezije/analgezije ali lumbalne punkcije, sta potrebna skrajna pozornost in pogost nadzor, da bi odkrili znake in simptome nevrolške okvare, npr. bolečino v srednji črti hrbta, senzorične ali motorične izpade (omrtvičenost ali šibkost spodnjih udov) ter moteno delovanje črevesa in/ali sečnega mehurja. Bolnikom naročite, da morajo nemudoma povedati, če občutijo katerega od omenjenih znakov ali simptomov. Če obstaja sum na znake ali simptome spinalnega hematoma, je treba začeti nujno diagnostiko in zdravljenje, vključno z dekompresijo hrbtenjače, čeprav takšno zdravljenje morda ne bo preprečilo ali odpravilo nevrolških posledic.

Nekroza kože/kožni vaskulitis

Med uporabo NMH sta bila opisana nekroza kože in kožni vaskulitis; če se pojavi kateri od njiju, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti.

Postopki za perkutano koronarno revaskularizacijo

Za zmanjšanje nevarnost krvavitve po žilnih posegih med zdravljenjem nestabilne angine pectoris, NSTEMI in akutnega STEMI, se morate natanko držati priporočenih presledkov med injiciranjem odmerkov natrijevega enoksaparinata. Po PKI je pomembno doseči hemostazo na mestu punkcije. Če uporabite zaporni pripomoček, lahko ovojnico odstranite nemudoma. Če uporabite ročno kompresijo, morate ovojnico odstraniti 6 ur po zadnji intravenski/subkutani injekciji natrijevega enoksaparinata. Če naj se zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nadaljuje, se naslednjega predvidenega odmerka ne sme uporabiti prej kot 6 do 8 ur po odstranitvi ovojnice. Mesto posega je treba opazovati, da bi odkrili znake krvavitve ali nastanka hematoma.

Akutni infekcijski endokarditis

Uporaba heparina pri bolnikih z akutnim infekcijskim endokarditisom po navadi ni priporočljiva zaradi tveganja za možgansko krvavitev. Če je takšna uporaba popolnoma nujna, se je zanjo treba odločiti le po skrbni individualni oceni koristi in tveganja.

Mehanične protetične srčne zaklopke

Uporaba natrijevega enoksaparinata ni ustrezno raziskana za tromboprofilakso pri bolnikih z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami. Pri bolnikih z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so za tromboprofilakso dobivali natrijev enoksaparinat, so bili opisani posamezni primeri tromboze na protetični srčni zaklopki. Možnost za oceno teh primerov omejujejo moteči dejavniki, med drugim osnovna bolezen in nezadostni klinični podatki. V nekaterih takšnih primerih je šlo za nosečnice, pri katerih je tromboza povzročila smrt matere in ploda.

Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami

Uporaba natrijevega enoksaparinata za tromboprofilakso pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami ni ustrezno raziskana. V klinični študiji nosečnic z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so dobivale natrijev enoksaparinat (100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan) za zmanjšanje tveganja za trombembolijo, so se pri 2 od 8 žensk pojavili krvni strdki, ki so povzročili zamašitev zaklopke ter smrt matere in ploda. Po prihodu zdravila na trg so bili opisani posamezni primeri tromboze zaklopke pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so za tromboprofilakso dobivale natrijev enoksaparinat. Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami imajo lahko večje tveganje za trombembolijo.

Starejše osebe

Pri starejših v območju profilaktičnih odmerkov niso opazili večje nagnjenosti h krvavitvam. V območju terapevtskih odmerkov pa lahko starejše bolnike (zlasti bolnike, stare osemdeset let in več) bolj ogrožajo krvavitveni zapleti. Priporočljiv je skrben klinični nadzor in pri bolnikih, starejših od 75 let, zdravljenih zaradi STEMI, pride v poštev zmanjšanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

Bolniki z okvaro ledvic so bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu in to povečuje tveganje za krvavitev. Pri teh bolnikih je priporočljiv natančen klinični nadzor in v poštev pride biološko spremljanje z meritvijo aktivnosti anti-Xa (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Natrijev enoksaparinat ni priporočljiv za bolnike s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), ker za to populacijo ni dovolj podatkov o drugih uporabah razen za preprečevanje nastanka krvnih strdkov pri zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Ker so bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina $< 15\text{-}30\text{ ml/min}$) pomembno bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu, jim je priporočljivo prilagoditi terapevtske in profilaktične odmerke (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina $30\text{-}50\text{ ml/min}$) in blago (očistek kreatinina $50\text{-}80\text{ ml/min}$) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara jeter

Natrijev enoksaparinat je treba pri bolnikih z okvaro jeter uporabljati previdno, ker imajo večjo možnost za krvavitve. Prilagajanje odmerka na podlagi nadzorovanja ravni anti-Xa je pri bolnikih s cirozo jeter nezanesljivo in ni priporočljivo (glejte poglavje 5.2).

Majhna telesna masa

Pri bolnikih z majhno telesno maso (ženskah $< 45\text{ kg}$ in moških $< 57\text{ kg}$) so pri profilaktičnih odmerkih (neprilagojenih za telesno maso) opazali večjo izpostavljenost natrijevemu enoksaparinatu; to lahko poveča tveganje za krvavitve. Zato je treba te bolnike priporočljivo klinično nadzorovati (glejte poglavje 5.2).

Debeli bolniki

Debeli bolniki imajo večje tveganje za trombembolijo. Varnost in učinkovitost profilaktičnih odmerkov pri debelih bolnikih ($\text{ITM} > 30\text{ kg/m}^2$) nista povsem ugotovljeni in soglasja glede prilagoditve odmerkov ni. Te bolnike je treba natančno opazovati glede znakov in simptomov trombembolij.

Hiperkaliemija

Heparini lahko zavrejo izločanje aldosterona iz nadledvičnih žlez in lahko zaradi tega povzročijo hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo, kronično odpovedjo ledvic ali obstoječo metabolično acidozo in pri uporabnikih zdravil, ki zvišujejo kalij (glejte poglavje 4.5). Bolnikom s tveganjem je treba redno kontrolirati kalij v plazmi.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Akutna generalizirana eksantemska pustuloza

V povezavi z zdravljenjem z enoksaparinom so poročali o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP) z neznano pogostostjo. Ob predpisovanju zdravila je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi ter skrbno spremljati njihove kožne reakcije. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki nakazujejo na tovrstne reakcije, je treba zdravljenje z enoksaparinom nemudoma prekiniti in razmisliti o drugih možnostih zdravljenja (kot je ustrezno).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Zdravila, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavje 4.4)

Pred začetkom zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom je priporočljivo opustiti nekatera zdravila, ki vplivajo na hemostazo, če niso strogo indicirana. Če je kombinirano zdravljenje indicirano, je priporočljivo natrijev enoksaparinat uporabljati ob natančnem kliničnem in laboratorijskem nadzoru, kot je primerno. Med takšna zdravila spadajo na primer:

- sistemski salicilati, acetilsalicilna kislina v protivnetnih odmerkih in NSAID, vključno s ketorolakom,
- drugi trombolitiki (npr. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) in antikoagulantni (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Naslednja zdravila se lahko previdno uporabijo sočasno z natrijevim enoksaparinatom:

- *Druga zdravila, ki vplivajo na hemostazo, na primer:*
 - zaviralci agregacije trombocitov, vključno z acetilsalicilno kislino v antiagregacijskih odmerkih (zaščita srca), klopidogetrel, tiklopidin in antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, ki so indicirani pri akutnem koronarnem sindromu, zaradi tveganja za krvavitve,
 - dekstran 40,
 - sistemski glukokortikoidi.

- *Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo kalija:*

Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu, je mogoče uporabiti sočasno z natrijevim enoksaparinatom ob natančnem kliničnem in laboratorijskem nadzoru (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri človeku ni dokazov, da bi enoksaparin v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti prehajal skozi placentno pregrado. O prehajanju v prvem trimesečju ni podatkov.

Študije na živalih niso pokazale znakov fetotoksičnosti ali teratogenosti (glejte poglavje 5.3). Podatki pri živalih so pokazali, da je prehajanje enoksaparina skozi placento minimalno.

Natrijev enoksaparinat naj bi med nosečnostjo uporabljali le, če zdravnik ugotovi, da je to res potrebno. Nosečnice, ki prejemajo natrijev enoksaparinat, je treba natančno nadzorovati glede znakov krvavitve ali prekomerne antikoagulacije in jih je treba opozoriti na tveganje za krvavitve. Razen tveganja, opaženega pri nosečnicah s protetičnimi srčnimi zaklopkami, podatki v celoti pri nosečnicah ne kažejo večjega tveganja za krvavitve, trombocitopenijo ali osteoporozo v primerjavi s tveganjem, zabeleženim pri nenosečih ženskah (glejte poglavje 4.4).

Če je načrtovana epiduralna anestezija, je priporočljivo pred tem prenehati zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se nespremenjeni enoksaparin pri človeku izloča v materinem mleku. Pri doječih podganah je prehajanje enoksaparina in njegovih presnovkov v mleko zelo majhno.

Peroralna absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna. Zdravilo Inhixa se lahko uporablja med obdobjem dojenja.

Plodnost

Kliničnih podatkov o plodnosti v zvezi z natrijevim enoksaparinatom ni. Študije na živalih niso pokazale učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Natrijev enoksaparinat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Natrijev enoksaparinat so ocenili pri več kot 15.000 bolnikih, ki so ga prejeli v kliničnih preskušanjih. To je obsegalo 1.776 primerov za profilakso GVT po ortopedski ali trebušni operaciji pri bolnikih s tveganjem za tromboembolične zaplete, 1.169 za profilakso GVT pri akutno bolnih nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo, 559 za zdravljenje GVT s PE ali brez nje, 1.578 za zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q ter 10.176 za zdravljenje akutnega STEMI.

Shema uporabe natrijevega enoksaparinata, uporabljene v teh kliničnih preskušanjih, so se razlikovale glede na indikacije. Za profilakso GVT po operaciji in pri akutno bolnih nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo je bil odmerek natrijevega enoksaparinata 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan. Za zdravljenje GVT s PE ali brez nje so bili bolniki, ki so prejeli natrijev enoksaparinat, zdravljeni z odmerkom 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur ali z odmerkom 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) subkutano enkrat na dan. V kliničnih preskušanjih za zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q so bili odmerki 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur, v kliničnih preskušanjih za zdravljenje akutnega STEMI pa je bila shema natrijevega enoksaparinata 3.000 i.e. (30 mg) v intravenskem bolusu, ki mu je sledila uporaba 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur.

V kliničnih preskušanjih so bili najpogostejše zabeleženi neželeni učinki krvavitve, trombocitopenija in trombocitoza (glejte poglavje 4.4 in "Opis izbranih neželenih učinkov", spodaj).

Varnostne značilnosti enoksaparina pri podaljšanem zdravljenju GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom so podobne njegovim varnostnim značilnostim pri zdravljenju GVT in PE.

Poročali so o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP) v povezavi z zdravljenjem z enoksaparinom (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Drugi neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih in zabeleženi po prihodu zdravila na trg, so podrobno navedeni spodaj (* označuje učinke, zabeležene po prihodu zdravila na trg).

Opredelevanje pogostosti je: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: Krvavitve, hemoragična anemija*, trombocitopenija, trombocitoza

Redki: Eozinofilija*

Redki: Primeri imuno-alergijske trombocitopenije s trombozo; v nekaterih primerih se je kot zaplet tromboze pojavil infarkt organov ali ishemija udov (glejte poglavje 4.4).

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: Alergijska reakcija

Redki: Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vključno s šokom*

Bolezni živčevja

Pogosti: Glavobol*

Žilne bolezni

Redki: Spinalni hematomi* (ali nevraksialni hematomi). Te reakcije so povzročile različno stopnjo nevroloških okvar, vključno z dolgotrajno ali trajno paralizo (glejte poglavje 4.4).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti: Zvišanje jetrnih encimov (v glavnem transaminaz na > 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti)

Občasni: Hepatocelularna okvara jeter*

Redki: Holestatska okvara jeter*

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: Urtikarija, srbenje, eritem

Občasni: Bulozni dermatitis

Redki: Alopecija*

Redki: Kožni vaskulitis*, nekroza kože*, ki se po navadi pojavi na mestu injiciranja (pred temi pojavi so se po navadi razvili purpura ali infiltrirani in boleči eritematozni plaki).

Vozlički* na mestu injiciranja (vnetni vozlički, ki niso bili cistični skupki enoksaparina). Ti po nekaj dneh izginejo in zdravljenja zaradi njih bi smeli prekiniti.

Neznana: Akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: Osteoporoza* po dolgotrajnem zdravljenju (več kot 3 mesece)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: Hematom na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, druge reakcije na mestu injiciranja (na primer edem, krvavitev, preobčutljivost, vnetje, masa, bolečina ali reakcija)

Občasni: Lokalno draženje, nekroza kože na mestu injiciranja

Preiskave

Redki: Hiperkaliemija* (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Vključno s hudimi krvavitvami, opisanimi pri največ 4,2 % bolnikov (kirurški bolniki). Nekateri od teh primerov so bili smrtni. Pri kirurških bolnikih so bili krvavitveni zapleti ocenjeni kot hudi: (1) če je krvavitev povzročila pomemben kliničen dogodek, ali (2) če jo je spremljalo znižanje hemoglobina za ≥ 2 g/dl ali transfuzija 2 ali več enot krvnih pripravkov. Retroperitonealne in intrakranialne krvavitve so bile vedno ocenjene kot hude.

Tako kot pri drugih antikoagulantih se krvavitev lahko pojavi v prisotnosti spremljajočih dejavnikov tveganja, npr.: organskih lezij, nagnjenosti h krvavitvi, invazivnih posegov ali sočasne uporabe zdravil, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Organski sistem	Profilaksa pri kirurških bolnikih	Profilaksa pri nekirurških bolnikih	Zdravljenje bolnikov z GVT s PE ali brez nje	Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	Zdravljenje bolnikov z nestabilno angino pectoris in MI brez zobca Q	Zdravljenje bolnikov z akutnim STEMI
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Zelo pogosti:</i> Krvavitev^a <i>Redki:</i> Retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev^a	<i>Zelo pogosti:</i> Krvavitev^a <i>Občasni:</i> Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti^b:</i> Krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev^a <i>Redki:</i> Retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev^a <i>Občasni:</i> Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev

^a: npr. hematoma, ekhimoze drugje kot na mestu injiciranja, hematoma rane, hematurija, epistaksa in gastrointestinalna krvavitev.

^b: pogostost so proučevali v retrospektivni študiji pri 3526 bolnikih (glejte poglavje 5.1)

Trombocitopenija in trombocitoza (glejte poglavje 4.4 Nadziranje števila trombocitov)

Organski sistem	Profilaksa pri kirurških bolnikih	Profilaksa pri nekirurških bolnikih	Zdravljenje bolnikov z GVT s PE ali brez nje	Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	Zdravljenje bolnikov z nestabilno angino pectoris in MI brez zobca Q	Zdravljenje bolnikov z akutnim STEMI
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Zelo pogosti:</i> Trombocitoza^b <i>Pogosti:</i> Trombocitopenija	<i>Občasni:</i> Trombocitopenija	<i>Zelo pogosti:</i> Trombocitoza^b <i>Pogosti:</i> Trombocitopenija	<i>Neznani:</i> Trombocitopenija	<i>Občasni:</i> Trombocitopenija	<i>Pogosti:</i> Trombocitoza^b Trombocitopenija <i>Zelo redki:</i> Imunološka trombocitopenija

^b: Povečanje števila trombocitov > 400 G/L

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega enoksaparinata pri otrocih nista bili dokazani (glejte poglavje 4.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Naključno preveliko odmerjanje intravensko, izven telesno ali subkutano uporabljenega natrijevega enoksaparinata lahko povzroči zaplete zaradi krvavitve. Po peroralni uporabi absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna, tudi v primeru zaužitja velikih odmerkov ne.

Ukrepanje

Antikoagulantni učinek je mogoče v veliki meri nevtralizirati s počasnim intravenskim injiciranjem protamina. Odmerek protamina je odvisen od odmerka injiciranega natrijevega enoksaparinata; če je bil natrijev enoksaparinat apliciran v zadnjih 8 urah, 1 mg protamina nevtralizira antikoagulantni učinek 100 i.e./kg (1 mg) natrijevega enoksaparinata. Če je od aplikacije natrijevega enoksaparinata do uporabe protamina preteklo več kot 8 ur, ali če se izkaže, da je potreben drugi odmerek protamina, je mogoče uporabiti infuzijo 0,5 mg protamina na 100 i.e. (1 mg) natrijevega enoksaparinata. Če je od injiciranja natrijevega enoksaparinata minilo več kot 12 ur, utegne biti uporaba protamina nepotrebna. Vendar pa anti-Xa aktivnosti natrijevega enoksaparinata ni mogoče nikoli povsem nevtralizirati niti z velikimi odmerki protamina (največ okrog 60 %) (glejte informacije za predpisovanje soli protamina).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, heparinska skupina, oznaka ATC: B01A B05

Inhixa je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamični učinki

Enoksaparin je NMH s povprečno molekulsko maso približno 4.500 daltonov, pri katerem sta antitrombotično in antikoagulantno delovanje standardnega heparina ločena. Aktivna snov je natrijeva sol.

V prečiščenem sistemu *in vitro* ima natrijev enoksaparinat veliko aktivnost anti-Xa (približno 100 i.e./mg) in majhno aktivnost anti-IIa ali antitrombinsko aktivnost (približno 28 i.e./mg), z razmerjem 3,6. Te antikoagulantne učinke posreduje antitrombin III (ATIII); posledica je antitrombotično delovanje pri človeku.

Poleg enoksaparinovega delovanja anti-Xa/IIa so pri zdravih osebah, bolnikih in v nekliničnih modelih ugotovili še dodatne antitrombotične in protivnetne lastnosti enoksaparina.

Mednje spada od ATIII odvisno zavrtje drugih koagulacijskih faktorjev, npr. faktorja VIIa, indukcija sproščanja endogenega zaviralca poti tkivnega faktorja (TFPI – *Tissue Factor Pathway Inhibitor*) in zmanjšano sproščanje von Willebrandovega faktorja (vWF) iz žilnega endotelija v krvni obtok. Znano je, da ti faktorji pripomorejo k celotnemu antitrombotičnemu učinku natrijevega enoksaparinata.

Če je natrijev enoksaparinat uporabljen za profilaktično zdravljenje, nima pomembnega vpliva na aPTČ.

Če je uporabljen za kurativno zdravljenje, se lahko aPTČ ob vrhu aktivnosti podaljša na 1,5- do 2,2-kratni kontrolni čas.

Klinična učinkovitost in varnost

Preprečevanje venske tromboembolične bolezni, povezane z operacijami

Podaljšana profilaksa VTE po ortopedskih operacijah

V dvojno slepi študiji podaljšane profilakse pri bolnikih z operativno zamenjavo kolka so 179 bolnikov brez venske tromboembolične bolezni, ki so bili med hospitalizacijo uvodoma zdravljeni z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano, po odpustu za 3 tedne randomizirali na shemo z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan (n = 90) ali na placebo (n = 89). Incidenca GVT je bila med podaljšano profilakso z natrijevim enoksaparinatom značilno manjša kot s placebom in zabeležili niso nobenega primera PE. Ugotovili niso tudi nobene večje krvavitve. Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Placebo enkrat na dan subkutano n (%)
Vsi zdravljeni bolniki s podaljšano profilakso	90 (100)	89 (100)
Vse VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
Vse GVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalne GVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,008		
#Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,537		

V drugi dvojno slepi študiji so 262 bolnikov brez venske tromboembolične bolezni in z operativno zamenjavo kolka, ki so bili med hospitalizacijo uvodoma zdravljeni z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano, po odpustu za 3 tedne randomizirali na shemo z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan (n = 131) ali na placebo (n = 131). Podobno kot v prvi študiji je bila incidenca VTE med podaljšano profilakso značilno manjša z natrijevim enoksaparinatom kot s placebom, in sicer tako za vse VTE (natrijev enoksaparinat 21 [16 %] in placebo 45 [34,4 %], p = 0,001) kot za GVT (natrijev enoksaparinat 8 [6,1 %] in placebo 28 [21,4 %], p = < 0,001. Med natrijevim enoksaparinatom in placebom niso ugotovili razlik v večjih krvavitvah.

Podaljšana profilaksa GVT po onkoloških operacijah

Dvojno slepo multicentrično preskušanje je primerjalo štiritedensko in enotedensko shemo profilakse z natrijevim enoksaparinatom glede varnosti in učinkovitosti pri 332 bolnikih, ki so imeli opravljeno elektivno operacijo zaradi raka v trebuhu ali medeničnem predelu. Bolniki so prejeli natrijev enoksaparinat (4.000 i.e. (40 mg) subkutano) na dan od 6 do 10 dni, potem pa so bili randomizirani na prejetje natrijevega enoksaparinata ali placeba za nadaljnjih 21 dni. Med 25. in 31. dnem je bila opravljena obojestranska venografija; v primeru pojava simptomov venske tromboembolije pa je bila lahko opravljena že prej. Bolnike so spremljali tri mesece. Štiritedenska profilaksa z natrijevim enoksaparinatom po operaciji raka v trebuhu ali medeničnem predelu je v primerjav z enotedensko profilakso z natrijevim enoksaparinatom značilno zmanjšala incidenco venografsko dokazane tromboze. Delež venskih tromboembolij na koncu dvojno slepe faze sta bila 12,0 % (n = 20) v skupini s placebom in 4,8 % (n = 8) v skupini z natrijevim enoksaparinatom, p = 0,02. Ta razlika se je ohranila tudi po treh mesecih [13,8 % v primerjavi s 5,5 % (n = 23 v primerjavi z 9), p = 0,01]. Med dvojno slepim obdobjem študije in med obdobjem spremljanja ni bilo razlik v deležih krvavitev ali drugih zapletov.

Profilaksa venske trombembolične bolezni pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo, zaradi katere je mogoče pričakovati omejeno mobilnost

V dvojno slepi, multicentrični študiji vzporednih skupin so natrijev enoksaparinat v odmerkih 2.000 i.e. (20 mg) ali 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano primerjali s placebom za profilakso GVT pri nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo med akutno boleznijo (opredeljeno kot prehojena razdalja < 10 metrov ≤ 3 dni). Študija je vključila bolnike s srčnim popuščanjem (razred III ali IV po NYHA), akutno dihalno odpovedjo ali zapleteno kronično respiratorno insuficienco oz. akutno okužbo ali akutno revmatično boleznijo, če so imeli vsaj en dejavnik tveganja za VTE (starost ≥ 75 let, rak, predhodna VTE, debelost, varikozne vene, hormonsko zdravljenje, kronično srčno popuščanje ali kronična dihalna odpoved).

Skupno sta bila v študijo vključena 1.102 bolnika in 1.073 bolnikov je bilo zdravljenih. Zdravljenje se je nadaljevalo od 6 do 14 dni (mediano trajanje 7 dni). Natrijev enoksaparinat v odmerku 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano je zmanjšal incidenco VTE značilno bolj kot placebo. Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 2.000 i.e. (20 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Natrijev enoksaparinat 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Placebo n (%)
Vsi zdravljeni nekirurški bolniki med akutno boleznijo	287 (100)	291(100)	288 (100)
Vse VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Vse GVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalne GVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venski trombembolični dogodki; obsegali so GVT, PE in smrt, za katero je bilo ocenjeno, da je posledica trombembolije * Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,0002			

Približno 3 mesece po vključitvi je ostala incidenca VTE v terapevtski skupini s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata značilno manjša kot v skupini s placebom.

Pojavljanje vseh krvavitev je bilo v skupini s placebom 8,6 %, v skupini z 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata 11,7 % in v skupini s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata 12,6 %, večjih krvavitev pa v prvi 1,1 %, v drugi 0,3 % in v tretji 1,7 %.

Zdravljenje GVT s PE ali brez nje

V multicentrični študiji vzporednih skupin so 900 bolnikov z akutno GVT spodnje okončine, s PE ali brez nje, randomizirali na bolnišnično zdravljenje (i) z natrijevim enoksaparinatom 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano, (ii) z natrijevim enoksaparinatom 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur subkutano ali (iii) z intravenskim bolusom heparina (5.000 i.e.), ki mu je sledilo stalno infundiranje (uporabljeno tako, da je bil dosežen aPTČ od 55 do 85 sekund). Skupno je bilo v študiji randomiziranih 900 bolnikov in vsi so bili zdravljeni. Vsi bolniki so prejeli tudi natrijev varfarinat (odmerek prilagojen protrombinskemu času, tako da je bilo doseženo INR od 2,0 do 3,0), z začetkom v 72 urah po uvedbi natrijevega enoksaparinata ali običajnega heparinskega zdravljenja in z nadaljevanjem 90 dni. Natrijev enoksaparinat ali običajno heparinsko zdravljenje so uporabljali najmanj 5 dni in dokler ni bilo doseženo ciljno INR natrijevega varfarinata. Obe shemi z natrijevim enoksaparinatom sta bili enakovredni običajnemu heparinskemu zdravljenju, kar zadeva zmanjšanje tveganja za ponovno vensko trombembolijo (GVT in/ali PE). Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano n (%)	Natrijev enoksaparinat 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan subkutano n (%)	Heparin - glede na aPTČ prilagojeno intravensko zdravljenje n (%)
Vsi zdravljeni bolniki z GVT, s PE ali brez nje	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Vse VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Samo GVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalne GVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venski tromboembolični dogodek (GVT in/ali PE) *95-odstotna intervala zaupanja za razliko med zdravljenji za vse VTE sta bila: - natrijev enoksaparinat enkrat na dan v primerjavi s heparinom (-3,0 do 3,5) - natrijev enoksaparinat na 12 ur v primerjavi s heparinom (-4,2 do 1,7)			

Večjih krvavitev je bilo v skupini s 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) natrijevega enoksaparinata enkrat na dan 1,7 %, v skupini s 100 i.e./kg (1 mg/kg) natrijevega enoksaparinata dvakrat na dan 1,3 % in v skupini s heparinom 2,1 %.

Podaljšano zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njunega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom

V kliničnih preskušanjih z omejenim številom bolnikov je bil delež ponovitve VTE pri bolnikih, zdravljenih z enoksaparinom enkrat ali dvakrat na dan v obdobju 3 do 6 mesecev, primerljiv z deležem pri bolnikih, zdravljenih z varfarinom.

Učinkovitost v realnih življenjskih okoliščinah je bila ocenjena pri 4451 bolnikih s simptomatsko VTE in aktivnim rakom iz večnacionalnega registra bolnikov z VTE in drugimi vrstami tromboze (RIETE). 3526 bolnikov je prejelo enoksaparin subkutano v obdobju do 6 mesecev, 925 bolnikov pa je prejelo tinzaparin ali dalteparin subkutano. Od 3526 bolnikov, ki so bili zdravljeni z enoksaparinom, je 891 bolnikov prejelo začetno zdravljenje z odmerkom 1,5 mg/kg enkrat na dan in podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev (enkrat na dan, samostojno), 1854 bolnikov je prejelo začetni odmerek 1,0 mg/kg dvakrat na dan in podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev (dvakrat na dan, samostojno), 687 bolnikov pa je prejelo začetno zdravljenje z odmerkom 1,0 mg/kg dvakrat na dan in nato odmerek 1,5 mg/kg enkrat na dan (dvakrat na dan-enkrat na dan) kot tudi podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev. Do trenutka spremembe sheme uporabe, je povprečno zdravljenje trajalo 17 dni, mediano zdravljenje pa 8 dni. Občutnih razlik glede deleža ponovitve VTE med dvema skupinama ni bilo (glejte preglednico), enoksaparin pa je ustrezal vnaprej določenemu kriteriju za neinferiornost 1,5 (HR prilagojen glede na ustrezne spremenljivke 0,817, 95-odstotni interval zaupanja: 0,499-1,336). Statistika med dvema

skupinama ni pokazala občutnih razlik v relativnem tveganju za večje (smrtonosne in nesmrtonosne) krvavitve in za vse vzroke smrti (glejte preglednico).

Preglednica. Izidi varnosti in učinkovitosti iz študije RIETECAT

Izid	Enoksaparin n = 3526	Drugi NMH n = 925	Prilagojena razmerja ogroženosti za enoksaparin/ostale NMH [95-odstotni interval zaupanja]
Ponovitev VTE	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Večja krvavitev	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Manjša krvavitev	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Splošno število smrti	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

Pregled izidov po shemah zdravljenja iz študije RIETECAT, opravljene pri bolnikih, ki so zaključili 6-mesečno zdravljenje, je na voljo spodaj:

Preglednica. 6-mesečni izidi pri bolnikih, ki so zaključili 6-mesečno zdravljenje, po shemah zdravljenja

Izid N (%) (95-odstotni interval zaupanja)	Enoksaparin, vse scheme	Enoksaparin, vse sheme					NMH, dovoljeni v EU
		Enoksaparin, enkrat na dan	Enoksaparin, dvakrat na dan	Enoksaparin, dvakrat do enkrat na dan	Enoksaparin, enkrat do dvakrat na dan	Enoksaparin, več kot en prehod	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Ponovitev VTE	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 %)
Večja krvavitev (smrtonosna in nesmrtonosna)	111 (7,8 %) (6,4 % - 9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 % - 9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 % - 12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 % - 7,3 %)	1 (7,1 %) (0 % - 22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5 % - 27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 % - 6,1 %)
Manjše klinično pomembne krvavitve	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 %)
Vsi vzroki smrti	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 %)
Smrtna pljučna embolija ali smrt zaradi krvavitve	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 %)

Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST

V veliki multicentrični študiji so 3.171 bolnikov, vključenih v akutni fazi nestabilne angine pectoris ali miokardnega infarkta brez zobca Q, randomizirali na prejetje natrijevega enoksaparinata 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur ali nefrakcioniranega heparina intravensko s prilagoditvijo glede na aPTČ. V obeh skupinah so bolniki prejeli tudi 100 do 325 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan. Bolniki so se morali zdraviti v bolnišnici najmanj 2 dni in največ 8 dni, dokler se klinično stanje ni stabiliziralo, ni bila izvedena revaskularizacija ali bolnik ni bil odpuščen iz bolnišnice. Bolnike so morali spremljati do 30 dni. Natrijev enoksaparinat je v primerjavi s heparinom značilno zmanjšal skupno incidenco angine pectoris, miokardnega infarkta in smrti, z zmanjšanjem z 19,8 na 16,6 % (relativno zmanjšanje za 16,2 %) 14. dan. To zmanjšanje skupne incidence se je ohranilo po 30 dneh (s 23,3 na 19,8 %, relativno zmanjšanje tveganja 15 %).

Značilnih razlik glede večjih krvavitev ni bilo, čeprav so bile krvavitve na mestu subkutane injekcije pogostejše.

Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST

V veliki multicentrični študiji so 20.479 bolnikov s STEMI, primernih za fibrinolitično zdravljenje, za 48 ur randomizirali ali na natrijev enoksaparinat v enkratnem intravenskem bolusu 3.000 i.e. (30 mg) ter 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano, čemur je sledilo subkutano injiciranje 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur ali na nefrakcionirani heparin intravensko glede na aPTČ. Vsi bolniki so poleg tega vsaj 30 dni dobivali tudi acetilsalicilno kislino. Odmerjanje natrijevega enoksaparinata je bilo prilagojeno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in starejših bolnikih, starih vsaj 75 let. Subkutane injekcije natrijevega enoksaparinata so dobivali do odpusta iz bolnišnice ali največ osem dni (kar od tega je bilo prej).

4.716 bolnikom so naredili perkutano koronarno intervencijo in dobili so antitrombotično podporo s slepljenim zdravilom v preskušanju. Zato je morala biti za bolnike na natrijevem enoksaparinate PKI narejena na natrijevem enoksaparinate (brez menjave) in po shemi, oblikovani v predhodnih študijah – tj. brez dodatnega odmerjanja, če je bila zadnja subkutana uporaba manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, in intravenski bolus 30 i.e./kg (0,3 mg/kg) natrijevega enoksaparinata, če je bila zadnja subkutana uporaba več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Natrijev enoksaparinat je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom značilno zmanjšal incidenco primarnega opazovanega dogodka, sestavljenega dogodka smrti zaradi katerega koli vzroka ali ponovnega miokardnega infarkta v prvih 30 dneh po randomizaciji [9,9 odstotka v skupini z natrijevim enoksaparinate in 12,0 odstotkov v skupini z nefrakcioniranim heparinom] s 17-odstotnim relativnim zmanjšanjem tveganja ($p < 0,001$).

Koristi zdravljenja z natrijevim enoksaparinate, ki so se kazale s številnimi izidi učinkovitosti, so se pojavile po 48 urah: ob tem času je bilo relativno tveganje za ponovni miokardni infarkt 35 odstotkov manjše kot z nefrakcioniranim heparinom ($p < 0,001$).

Ugodni učinek natrijevega enoksaparinata na primarni opazovani dogodek je bil konsistenten po vseh ključnih podskupinah, vključno s starostjo, spolom, mestom infarkta, anamnezo sladkorne bolezni, anamnezo predhodnega miokardnega infarkta, vrsto uporabljenega fibrinolitika in časom do zdravljenja z zdravilom v preskušanju.

Natrijev enoksaparinat je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom pokazal značilno terapevtsko korist pri bolnikih, ki so imeli perkutano koronarno intervencijo v 30 dneh po randomizaciji (23-odstotno relativno zmanjšanje tveganja) ali so bili zdravljeni konzervativno (15-odstotno relativno zmanjšanje tveganja, $p = 0,27$ za interakcijo).

Delež sestavljenega opazovanega dogodka smrti, ponovnega miokardnega infarkta ali intrakranialne krvavitve (mera neto klinične koristi) v 30 dneh je bil v skupini z natrijevim enoksaparinate značilno manjši (10,1 %) kot v skupini s heparinom (12,2 %) ($p < 0,0001$), kar pomeni 17 % relativno zmanjšanje tveganja v korist zdravljenja z natrijevim enoksaparinate.

Incidenca večjih krvavitev je bila po 30 dneh v skupini z natrijevim enoksaparinatom značilno večja (2,1 %, $p < 0,0001$) kot v skupini s heparinom (1,4 %). Incidenca gastrointestinalnih krvavitev je bila v skupini z natrijevim enoksaparinatom večja (0,5 %) kot v skupini s heparinom (0,1 %), incidenca intrakranialnih krvavitev pa je bila v obeh skupinah podobna (0,8 % z natrijevim enoksaparinatom in 0,7 % s heparinom). Ugodni učinek natrijevega enoksaparinata na primarni opazovani dogodek, ugotovljen v prvih 30 dneh, se je ohranil med 12-mesečnim obdobjem spremljanja.

Okvara jeter

Glede na podatke iz literature je uporaba 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh B-C) varna in učinkovita za preprečevanje portalne venske tromboze. Zavedati pa se je treba, da imajo v literaturi objavljene študije lahko svoje omejitve. Pri bolnikih z okvaro jeter je potrebna previdnost, ker imajo ti bolniki večjo možnost za krvavitve (glejte poglavje 4.4), pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh A, B in C) pa niso izvedli formalnih študij za ugotavljanje odmerka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne značilnosti

Farmakokinetične parametre natrijevega enoksaparinata so raziskali predvsem, kar zadeva časovni potek plazemske aktivnosti anti-Xa, pa tudi aktivnosti anti-IIa, in sicer v priporočenih razponih odmerkov po enkratni in ponavljajoči se subkutani uporabi ter po enkratni intravenski uporabi. Farmakokinetična aktivnost anti-Xa in anti-IIa je bila kvantitativno določena z validiranimi amidolitičnimi metodami.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost natrijevega enoksaparinata po subkutani injekciji je na podlagi aktivnosti anti-Xa skoraj 100 %.

Uporabiti je mogoče različne odmerke in oblike ter odmerne sheme.

Povprečna največja aktivnost anti-Xa v plazmi se pojavi od 3 do 5 ur po subkutanem injiciranju in doseže po enkratni subkutani uporabi 2.000 i.e. (20 mg) približno 0,2 anti-Xa i.e./ml, po 4.000 i.e. (40 mg) približno 0,4 anti-Xa i.e./ml, po 100 i.e./kg (1 mg/kg) približno 1,0 anti-Xa i.e./ml in po 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) približno 1,3 anti-Xa i.e./ml.

Intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg), ki mu je takoj sledila subkutana uporaba 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur, je dosegel uvodno največjo raven aktivnosti anti-Xa 1,16 i.e./ml ($n = 16$) in povprečno izpostavljenost, ki je ustrezala 88 % tiste v stanju dinamičnega ravnovesja. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo drugi dan zdravljenja.

Po ponavljajoči se subkutani uporabi 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan in 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan pri zdravih prostovoljcih je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo 2. dan, povprečno razmerje izpostavljenosti pa je približno 15 % večje kot po enkratnem odmerku. Po ponavljajoči se subkutani uporabi 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo od 3. do 4. dne. Povprečna izpostavljenost je približno 65 % večja kot po enkratnem odmerku, povprečna največja raven aktivnosti anti-Xa je približno 1,2 i.e./ml in povprečna najmanjša raven okoli 0,52 i.e./ml.

Injicirana količina in koncentracija odmerka v razponu od 100 do 200 mg/ml pri zdravih prostovoljcih ne vplivata na farmakokinetične parametre.

Kaže, da je farmakokinetika natrijevega enoksaparinata v priporočenem območju odmerka linearna.

Intraindividualna in interindividualna variabilnost sta majhni. Po ponavljajoči se subkutani uporabi se zdravilo ne kopiči.

Plazemska aktivnost anti-IIa je po subkutani uporabi približno desetkrat manjša kot aktivnost anti-Xa. Povprečna največja raven aktivnosti anti-IIa se pojavi približno 3 do 4 ure po subkutanem injiciranju in doseže po večkratni uporabi 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan 0,13 i.e./ml in po uporabi 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan 0,19 i.e./ml.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata je približno 4,3 litra in je podoben volumnu krvi.

Biotransformacija

Natrijev enoksaparinat se presnovi predvsem v jetrih z desulfuracijo in/ali depolimerizacijo v vrste z manjšo molekulsko maso in veliko manjšo biološko močjo.

Izločanje

Natrijev enoksaparinat je snov z majhnim očistkom; povprečni očistek anti-Xa iz plazme po 6-urni intravenski infuziji 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) je 0,74 l/h.

Kaže, da je odstranjevanje enofazno; razpolovni čas je od 5 ur po uporabi enkratnega subkutanega odmerka do približno 7 ur po ponavljajočem se odmerjanju.

Ledvični očistek aktivnih fragmentov predstavlja okrog 10 % uporabljenega odmerka, celotno ledvično izločanje aktivnih in neaktivnih fragmentov pa 40 % odmerka.

Posebne populacije bolnikov

Starejše osebe

Na podlagi rezultatov analize populacijske farmakokinetike se kinetični profil natrijevega enoksaparinata pri starejših preiskovancih ne razlikuje od tistega pri mlajših, če je delovanje ledvic normalno. Ker pa je znano, da se delovanje ledvic s starostjo zmanjšuje, je odstranjevanje natrijevega enoksaparinata pri starejših bolnikih lahko upočasnjeno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

V raziskavi bolnikov z napredovalo cirozo, zdravljenih s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata enkrat na dan, je bila hujša okvara jeter (ocenjena s kategorijami po Child-Pughu) povezana z zmanjšanjem največje aktivnosti anti-Xa. To zmanjšanje so pripisali predvsem zmanjšanju ravni ATIII zaradi zmanjšane sinteze ATIII pri bolnikih z okvaro jeter.

Okvara ledvic

V stanju dinamičnega ravnovesja so ugotovili linearno povezanost med plazemskim očistkom anti-Xa in očistkom kreatinina, kar kaže na zmanjšan očistek natrijevega enoksaparinata pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic. Izpostavljenost anti-Xa, kot jo kaže AUC, je po ponavljajoči se subkutani uporabi odmerkov 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan pri blagi (očistek kreatinina 50-80 ml/min) in zmerni (očistek kreatinina 30-50 ml/min) okvari ledvic malenkostno povečana. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je AUC v stanju dinamičnega ravnovesja bistveno večja, povprečno za 65 % po večkratni subkutani uporabi odmerkov 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Hemodializa

Farmakokinetika natrijevega enoksaparinata je bila po enkratnih intravenskih odmerkih 25 i.e., 50 i.e. ali 100 i.e./kg (0,25, 0,50 ali 1,0 mg/kg) podobna kot v kontrolni populaciji, toda AUC je bila dvakrat večja kot v kontrolni populaciji.

Telesna masa

Po večkratni subkutani uporabi 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan je povprečna AUC aktivnosti anti-Xa v stanju dinamičnega ravnovesja pri debelih zdravih prostovoljcih (ITM 30-48 kg/m²) malenkostno večja kot pri nedebljih kontrolnih osebah, največja raven aktivnosti anti-Xa v plazmi pa ni povečana. Pri debelih osebah je za telesno maso korigirani očistek po subkutani uporabi manjši.

Če so uporabili odmerjanje, ki ni bilo korigirano za telesno maso, so po enkratnem subkutanem odmerku 4.000 i.e. (40 mg) ugotovili izpostavljenost anti-Xa, ki je bila pri ženskah z majhno telesno maso (< 45 kg) 52 % večja in pri moških z majhno telesno maso (< 57 kg) 27 % večja kot pri kontrolnih osebah z normalno telesno maso (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Med sočasno uporabljenim natrijevim enoksaparinatom in trombolitiki niso opazili farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Poleg antikoagulantnega učinka natrijevega enoksaparinata niso ugotovili znakov neželenih učinkov ne v 13-tedenski študiji toksičnosti subkutane uporabe 15 mg/kg/dan pri podganah in psih ne v 26-tedenskih študiji toksičnosti subkutane in intravenske uporabe 10 mg/kg/dan pri podganah in opicah.

Natrijev enoksaparinat v testiranjih *in vitro* (vključno z Amesovim testom in testom naprednih mutacij na mišjih limfomskih celicah) ni pokazal mutagenosti; prav tako na podlagi *in vitro* testa kromosomskih aberacij človeških limfocitov ter *in vitro* testa kromosomskih aberacij na podganjem kostnem mozgu ni pokazal klastogenosti.

Študije odmerkov do 30 mg/kg/dan natrijevega enoksaparinata, izvedene pri brejih podganah in kuncih, niso pokazale teratogenih učinkov ali fetotoksičnosti. Ugotovljeno je bilo, da natrijev enoksaparinat v subkutanih odmerkih do 20 mg/kg/dan ne vpliva na plodnost ali sposobnost razmnoževanja podganjih samcev in samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Subkutano injiciranje

Zdravila Inhixa ne smete mešati z drugimi zdravili.

Intravensko (bolusno) injiciranje – samo za indikacijo akutni STEMI

Natrijev enoksaparin lahko varno dovajamo z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, ali 5 % glukozo v vodi za injiciranje (glejte poglavje 4.2).

6.3 Rok uporabnosti

Napolnjena injekcijska brizga

3 leti

Zdravilo, razredčeno z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje ali 5-odstotno glukozo v vodi za injiciranje

8 ur

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,2 ml raztopine v:

- injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutila in z modrim polipropilenskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z napravo za preprečevanje vboda po injiciranju ali ročni ščitnik igle; ali
- injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutila in z belym polikarbonatskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z UltraSafe Passive napravo za preprečevanje vboda po injiciranju.

Pakiranje po:

- 1 napolnjena injekcijska brizga in 2, 6, 10, 20 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg
- 2, 6, 10, 20, 50 in 90 napolnjenih injekcijskih brizg s pripomočkom za zaščito igle
- 6, 10 in 20 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle
- 2 in 6 napolnjenih injekcijskih brizg s UltraSafe Passive pripomočkom za zaščito igle

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

NAVODILA ZA UPORABO: NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo brez pripomočka za zaščito igle

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na obojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline,

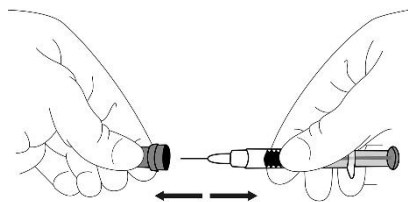
- izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami,
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.
- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

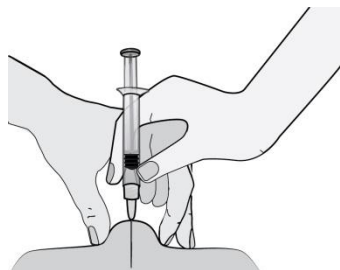


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

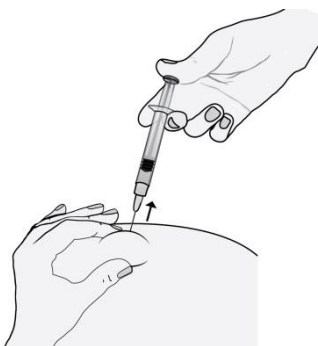
- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnete bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.
- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven.



Podplutbe preprečite tako, da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, ga odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo s pripomočkom za zaščito igle

Vaša napolnjena injekcijska igla je opremljena s pripomočkom za zaščito igle, ki služi za zaščito pred vbodom z iglo.

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

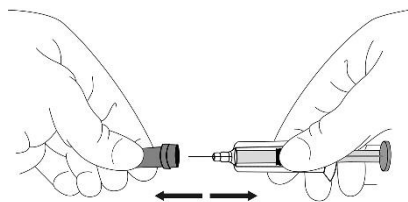
- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami,
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z

mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

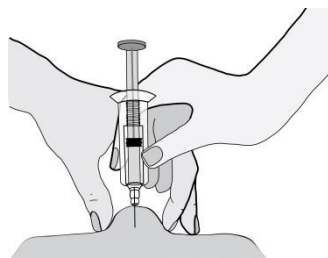


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka se ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

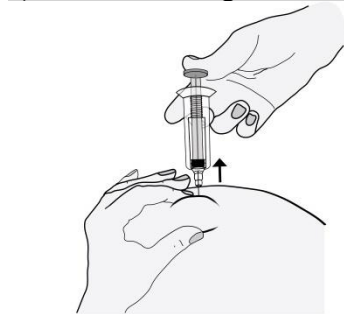
Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnite bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

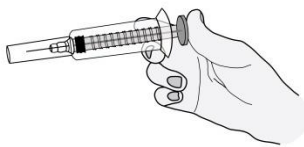
- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven. Ne prenehajte pritiskati na bat!



Podplutbe preprečite, tako da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Močno stisnite bat. Varovalo konice, ki je v obliki plastičnega valja, bo avtomatsko zdrsnilo na konico in jo v celoti pokrilo.

"CLICK"



- 11) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, ga odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko iglo z UltraSafe Passive pripomočkom za zaščito igle

Vaša napolnjena injekcijska igla je opremljena s UltraSafe Passive pripomočkom za zaščito igle, ki služi za zaščito pred vbodom z iglo.

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

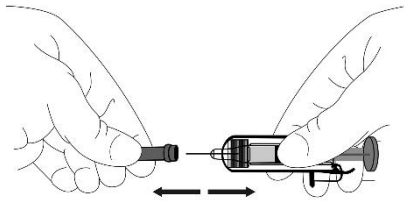
- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavrzite. Brizga je napolnjena in pripravljena

za uporabo.

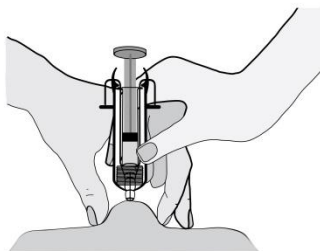


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primete z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnete očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

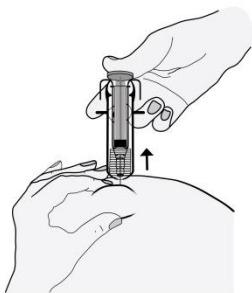
Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primete, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnete bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven. Ne prenehajte pritiskati na bat!



Podplutbe preprečite, tako da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 9) Izpustite bat in pustite, da se brizga pomakne navzor, dokler celotna igla ni pokrita in se ne zaskoči.



- 10) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, ga odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno brizgo z ročno aktiviranim pripomočkom za zaščito igle

Vaša napolnjena injekcijska igla je opremljena z ročno aktiviranim pripomočkom za zaščito igle, ki služi za zaščito pred vbodom z iglo.

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

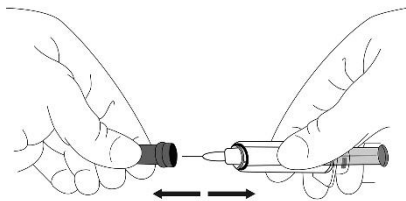
- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena

za uporabo.

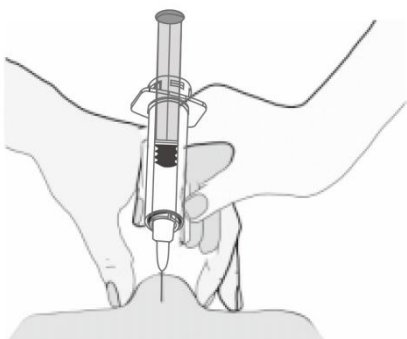


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnete bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

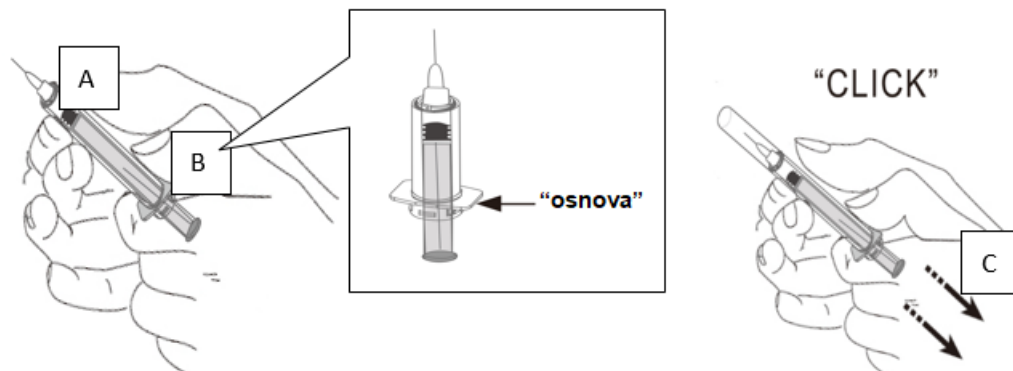
- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven. Ne prenehajte pritiskati na bat!



Podplutbe preprečite, tako da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Z eno roko trdno držite cev brizge (A). Z drugo roko primite podlago, "krila" brizge (B) in povlecite

podlago, dokler ne zaslišite klika (C). Zdaj je uporabljena igla popolnoma zaščitena.



- 11)** Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, ga odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALŽSANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15/09/2016
Datum zadnjega podaljšanja: 26/08/2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Inhixa 4.000 i.e. (40 mg)/ 0,4 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

10.000 i.e./ml (100 mg/ml) raztopina za injiciranje

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 4.000 i.e. aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata (to ustreza 40 mg) v 0,4 ml vode za injekcije.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Natrijev enoksaparinat je biološka snov, dobljena z alkalno depolimerizacijo heparinovega benzilestra, pridobljenega iz črevesne sluznice svinj.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (injekcija)
Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Inhixa je indicirano pri odraslih za:

Profilakso venske trombembolične bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem, zlasti po ortopedskih ali splošnih operacijah, vključno z operacijami zaradi raka.

Profilakso venske trombembolične bolezni pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo (npr. z akutnim srčnim popuščanjem, respiratorno insuficienco, hudimi okužbami ali revmatskimi boleznimi) in zmanjšano mobilnostjo, ki imajo povečano tveganje za vensko trombembolijo.

Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE), razen PE, ki bo verjetno zahtevala trombolitično zdravljenje ali operacijo.

Podaljšano zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njunega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom.

Preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Akutni koronarni sindrom:

- Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST (NSTEMI) v kombinaciji s peroralno acetilsalicilno kislino. Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST (STEMI), vključno z bolniki, ki bodo zdravljeni konzervativno ali s poznejšo perkutano koronarno intervencijo (PKI).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Profilaksa venske trombembolične bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem

Tveganje za tromboembolijo je mogoče pri posameznem bolniku oceniti z validiranim modelom stratifikacije tveganja.

Za bolnike z zmernim tveganjem za tromboembolijo je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 2.000 i.e. (20 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji. Dokazano je, da je predoperacijska uvedba (2 uri pred operacijo) 2.000 i.e. natrijevega enoksaparinata (20 mg) pri operacijah z zmernim tveganjem učinkovita in varna.

Pri bolnikih z zmernim tveganjem je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinom nadaljevati vsaj še 7 do 10 dni, ne glede na stanje okrevanja (npr. mobilnost). S profilakso je treba nadaljevati, dokler bolnikova mobilnost ni več bistveno zmanjšana.

Če ima bolnik veliko tveganje za tromboembolijo, je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji; uporaba naj se po možnosti začne 12 ur pred operacijo. Če obstaja potreba po uvedbi profilakse z natrijevim enoksaparinom več kot 12 ur pred operacijo (npr. bolniki z velikim tveganjem, ki čakajo na odloženo ortopedsko operacijo), je treba zadnjo injekcijo dati najpozneje 12 ur pred operacijo in uporabo znova začeti 12 ur po operaciji.

- Pri bolnikih z večjo ortopedsko operacijo je priporočljiva podaljšana tromboprofilaksa do 5 tednov.
- Pri bolnikih z velikim tveganjem za vensko tromboembolijo (VTE) s trebušno ali medenično operacijo zaradi raka je priporočljiva podaljšana tromboprofilaksa do 4 tedne.

Profilaksa venske tromboembolije pri nekirurških bolnikih

Priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata je 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji. Zdravljenje z natrijevim enoksaparinom se predpiše za vsaj 6 do 14 dni, ne glede na stanje okrevanja (npr. mobilnost). Korist zdravljenja, daljšega od 14 dni, ni ugotovljena.

Zdravljenje GVT in PE

Natrijev enoksaparinat je mogoče uporabiti v subkutani injekciji 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan ali v dveh injekcijah po 100 i.e./kg (1 mg/kg) na dan.

Shemo mora zdravnik izbrati na podlagi ocene posameznega bolnika, vključno z ovrednotenjem tveganja za tromboembolijo in tveganja za krvavitev. Pri bolnikih brez zapletov, z majhnim tveganjem za ponovitev VTE je priporočljivo uporabiti odmerni shemo 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan. Pri vseh drugih bolnikih, npr. debelih bolnikih, bolnikih s simptomatsko PE, rakom, ponovno VTE ali proksimalno trombozo (vena iliaca), je priporočljivo uporabiti odmerni shemo 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan.

Zdravljenje z natrijevim enoksaparinom se predpiše za povprečno 10 dni. Ko je ustrezno, je treba uvesti peroralne antikoagulate (glejte "Prehod med natrijevim enoksaparinom in peroralnimi antikoagulanti" na koncu poglavja 4.2).

Pri podaljšanem zdravljenju globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanju njenega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom morajo zdravniki previdno oceniti tveganje za tromboembolijo in tveganje za krvavitev pri posameznem bolniku.

Priporočeni odmerek je 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan v subkutani injekciji v obdobju 5 do 10 dni, nato pa 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano v obdobju do 6 mesecev. Po 6 mesecih antikoagulantnega zdravljenja je potrebno ponovno oceniti njegove koristi.

Preprečevanje nastanka krvnih strdkov med hemodializo

Priporočeni odmerek je 100 i.e./kg (1 mg/kg) natrijevega enoksaparinata.

Bolnikom, ki imajo veliko tveganje za krvavitev, je treba odmerek zmanjšati na 50 i.e./kg (0,5 mg/kg) v primeru dvojnega žilnega dostopa ali na 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) v primeru enojnega žilnega dostopa.

Med hemodializo je treba natrijev enoksaparinat vbrizgati v arterijsko linijo sistema, in sicer na začetku dializiranja. Učinek tega odmerka po navadi zadošča za 4-urno dializo, a če se pojavijo fibrinski obročki,

npr. po dializi, ki je daljša kot po navadi, je mogoče dati dodaten odmerek od 50 do 100 i.e./kg (0,5 do 1 mg/kg).

Podatkov o bolnikih, ki bi uporabljali natrijev enoksaparinat za profilakso ali zdravljenje in med hemodializami, ni.

Akutni koronarni sindrom: Zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI ter zdravljenje akutnega STEMI

Za zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur v subkutani injekciji, dani v kombinaciji z antiagregacijskim zdravljenjem. Zdravljenje mora trajati vsaj 2 dni, nadaljevati ga je treba do klinične stabilizacije. Običajno traja zdravljenje od 2 do 8 dni.

Acetilsalicilna kislina je priporočljiva za vse bolnike brez kontraindikacij, in sicer v začetnem peroralnem polnilnem odmerku od 150 do 300 mg (pri bolnikih, ki še niso prejeli acetilsalicilne kisline) in v vzdrževalnem odmerku od 75 do 325 mg/dan dolgoročno, ne glede na strategijo zdravljenja.

Za zdravljenje akutnega STEMI je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata enkratno intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg) in 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano, nato pa 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur (največ 10.000 i.e. (100 mg) za vsakega od prvih dveh subkutanih odmerkov). Sočasno je treba uporabiti ustrezno antiagregacijsko zdravljenje, na primer peroralno acetilsalicilno kislino (od 75 do 325 mg enkrat na dan), če ni kontraindicirano. Priporočeno trajanje zdravljenja je 8 dni ali do odpusta iz bolnišnice, kar od tega je prej. Kadar je natrijev enoksaparinat uporabljen s trombolitikom (specifičnim ali nespecifičnim za fibrin), ga je treba dati v obdobju od 15 minut pred do 30 minut po začetku fibrinolitičnega zdravljenja.

- Za odmerke pri bolnikih, starih ≥ 75 let, glejte odstavek "Starejše osebe".
- Če je bil pri bolnikih, zdravljenih s PKI, zadnji subkutani odmerek natrijevega enoksaparinata uporabljen manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, dodatno dajanje ni potrebno. Če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem, je treba dati intravenski bolus 30 i.e./kg (0,3 mg/kg) natrijevega enoksaparinata.

Posebne populacije bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega enoksaparinata pri pediatrični populaciji nista bili dokazani.

Starejše osebe

Starejšim bolnikom odmerka ni treba zmanjšati za nobeno indikacijo razen za STEMI; izjema so bolniki, ki imajo okvarjeno delovanje ledvic (glejte spodaj "Okvara ledvic" in poglavje 4.4).

Za zdravljenje akutnega STEMI pri starejših bolnikih, starih ≥ 75 let, se ne sme uporabiti začetnega intravenskega bolusa. Odmerjanje začnite s 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) subkutano na 12 ur (največ 7.500 i.e. (75 mg) za vsakega od prvih dveh subkutanih odmerkov, nato pa 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) subkutano za preostale odmerke). Za odmerke pri starejših bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic glejte "Okvara ledvic", spodaj, in poglavje 4.4.

Okvara jeter

Podatkov o bolnikih z okvaro jeter je malo (glejte poglavji 5.1 in 5.2), zato je pri takšnih bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Huda okvara ledvic

Natrijev enoksaparinat ni priporočljiv za bolnike s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), ker za to populacijo ni dovolj podatkov o drugih uporabah razen za preprečevanje nastanka krvnih strdkov pri zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Preglednica za odmerke pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15-30 ml/min):

<u>Indikacija</u>	<u>Odmerna shema</u>
Profilaksa venske trombembolične bolezni	2.000 i.e. (20 mg) subkutano enkrat na dan
Zdravljenje GVT in PE	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Zdravljenje akutnega STEMI (bolniki, mlajši od 75 let)	1 x intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg) in obenem 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano, nato 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano na 24 ur
Zdravljenje akutnega STEMI (bolniki, starejši od 75 let)	Brez začetnega intravenskega bolusa 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano, nato 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano na 24 ur

Priporočene prilagoditve odmerkov ne veljajo, če je indikacija hemodializa.

- Zmerna in blaga okvara ledvic
Čeprav pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina 30-50 ml/min) ali blago (očistek kreatinina 50-80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi, je priporočljivo natančno klinično spremljanje.

Način uporabe

Zdravilo Inhixa ni indicirano za intramuskularno uporabo in ga ne smete dajati po tej poti.

Za profilakso venske trombembolične bolezni po operaciji, za zdravljenje GVT in PE, za podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom, ter za zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI je treba natrijev enoksaparinat injicirati subkutano.

Zdravljenje akutnega STEMI je treba začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.

Za preprečevanje nastanka strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo se daje skozi arterijsko linijo v dializni obtok.

Napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo je pripravljena za takojšnjo uporabo.

Pri uporabi ampul ali večodmernih vial je za odvzem ustrezne količine zdravila priporočljivo uporabiti tuberkulinsko ali drugo enakovredno brizgo.

Postopek subkutanega injiciranja

Zaželeno je, da bolnik med injiciranjem leži. Natrijev enoksaparinat se daje z globoko subkutano injekcijo.

Pri uporabi napolnjene injekcijske brizge iz nje pred injiciranjem ne smete poskušati odstraniti zračnega mehurčka, da ne pride do izgube zdravila. Če potrebna količina zdravila za injiciranje zahteva prilagoditev glede na bolnikovo telesno maso, uporabite graduirano napolnjeno injekcijsko brizgo, s katero boste potrebno količino dosegli tako, da boste pred injiciranjem zavrgli odvečno količino. Ne pozabite, da v nekaterih primerih zaradi graduacije na brizgi ni mogoče nastaviti točnega odmerka; v takšnem primeru je treba količino zaokrožiti na najbližjo graduacijo.

Injicirati je treba izmenjaje v levi in desni anterolateralni ali posterolateralni del trebušne stene.

Celotno dolžino igle navpično zabodite v kožno gubo, ki jo nežno držite med palcem in kazalcem. Kožne gube ne smete izpustiti, dokler injiciranje ni končano. Mesta injiciranja po injiciranju ne drgnite.

Opomba za napolnjene injekcijske brizge, opremljene z avtomatskim varnostnim sistemom: Varnostni sistem se sproži na koncu injiciranja (glejte navodila v poglavju 6.6).

V primeru samoinjiciranja je treba bolniku naročiti, naj upošteva navodila v navodilu za uporabo, priloženem v pakiranju zdravila.

Intravensko (bolusno) injiciranje (samo za indikacijo akutni STEMI)

Zdravljenje akutnega STEMI je treba začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.

Za intravensko injiciranje je mogoče uporabiti ali večodmerno vialo ali napolnjeno injekcijsko brizgo. Natrijev enoksaparinat je treba dati po intravenski liniji. Ne smete ga mešati ali uporabiti sočasno z drugimi zdravili. Da boste preprečili možno mešanje natrijevega enoksaparinata z drugimi zdravili, morate intravenski dostop sprati z zadostno količino 9 mg/ml (0,9%) natrijevega klorida ali glukoze v vodi za injiciranje, in sicer pred dajanjem intravenskega bolusa natrijevega enoksaparinata in po njem, da boste nastavek očistili zdravila. Natrijev enoksaparinat lahko varno daste z normalno raztopino natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9 %) ali 5 % glukozo v vodi za injiciranje.

Začetni bolus 3.000 i.e. (30 mg)

Za injiciranje začetnega bolusa 3.000 i.e. (30 mg) natrijevega enoksaparinata z graduirano napolnjeno injekcijsko brizgo je treba iztisniti odvečno količino, tako da bo v brizgi ostalo le 3.000 i.e. (30 mg). Odmerek 3.000 i.e. (30 mg) lahko potem neposredno injicirate v intravensko linijo.

Dodaten bolus za PKI, če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem

Bolniki, zdravljeni s PKI, morajo dobiti dodaten intravenski odmerek 30 i.e./kg (0,3 mg/kg), če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Da bi zagotovili točnost majhnih injiciranih količin, je zdravilo priporočljivo razredčiti na 300 i.e./ml (3 mg/ml).

Za pripravo raztopine 300 i.e./ml (3 mg/ml) z uporabo napolnjene injekcijske brizge s 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata je priporočljivo uporabiti 50-ml infuzijsko vrečko (tj. z uporabo raztopine natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9 %) ali 5 % glukoze v vodi za injiciranje) takole: Iz infuzijske vrečke z brizgo odvezmite 30 ml in to tekočino zavržite. Injicirajte celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge s 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata v 20 ml, ki so preostali v vrečki. Vsebinsko vrečke obzirno premešajte. Z brizgo, s katero boste zdravilo injicirali v intravensko linijo, vzemite iz vrečke potrebno količino razredčene raztopine.

Ko je razredčenje končano, lahko količino, ki jo je treba injicirati, izračunate po formuli [količina razredčene raztopine (ml) = bolnikova telesna masa (kg) x 0,1], ali uporabite spodnjo preglednico. Raztopino je priporočljivo pripraviti tik pred uporabo.

Količina, ki jo je treba injicirati v intravensko linijo po dokončanem razredčenju na koncentracijo 300 i.e. (3 mg)/ml.

Telesna masa	Potrebni odmerek: 30 i.e./kg (0,3 mg/kg)		Količina, ki jo je treba injicirati, če je razredčenje opravljeno na končno koncentracijo 300 i.e. (3 mg) / ml
[kg]	i.e.	[mg]	[ml]
45	1.350	13,5	4,5
50	1.500	15	5
55	1.650	16,5	5,5
60	1.800	18	6
65	1.950	19,5	6,5
70	2.100	21	7
75	2.250	22,5	7,5
80	2.400	24	8
85	2.550	25,5	8,5
90	2.700	27	9
95	2.850	28,5	9,5
100	3.000	30	10
105	3.150	31,5	10,5
110	3.300	33	11
115	3.450	34,5	11,5
120	3.600	36	12
125	3.750	37,5	12,5
130	3.900	39	13
135	4.050	40,5	13,5
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

Injiciranje v arterijsko linijo

Skozi arterijsko linijo se zdravilo v dializni obtok aplicira za preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in peroralnimi antikoagulantmi

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in antagonisti vitamina K (VKA – Vitamin K Antagonists)

Za nadzor nad učinkom VKA je treba poostriti klinični nadzor in laboratorijske preiskave (protrombinski čas, izražen kot internacionalno normalizirano razmerje [INR]).

Ker je potreben določen čas, preden VKA doseže svoj največji učinek, je treba uporabo natrijevega enoksaparinata nadaljevati v stalnem odmerku, dokler je potrebno, da bi vrednost INR v dveh zaporednih testiranjih ohranili znotraj želenega terapevtskega območja za konkretno indikacijo. Bolnikom, ki trenutno prejemajo VKA, je treba VKA ukiniti in jim prvi odmerek natrijevega enoksaparinata dati, ko se vrednost INR zniža pod terapevtsko območje.

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in neposrednimi peroralnimi antikoagulantmi (DOAC – Direct Oral Anticoagulants)

Bolnikom, ki trenutno prejemajo natrijev enoksaparinat, slednjega ukinite in uvedite DOAC od 0 do 2 uri pred časom, ko bi bil na vrsti naslednji redni odmerek natrijevega enoksaparinata (v skladu z navodili za uporabo DOAC).

Bolnikom, ki trenutno prejemajo DOAC, je treba dati prvi odmerek natrijevega enoksaparinata ob času, ko bi bil na vrsti naslednji odmerek DOAC.

Uporaba v primeru spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulantno zdravljenje v okviru epiduralne ali spinalne anestezije/analgezije ali lumbalne punkcije, je zaradi tveganja za nevraksialne hematome priporočljiv skrben nevrološki nadzor (glejte poglavje 4.4).

- *V odmerkih, ki se uporabljajo za profilakso*

Med zadnjo injekcijo natrijevega enoksaparinata v profilaktičnih odmerkih in vstavitvijo igle ali katetra mora miniti vsaj 12 ur brez punkcij.

V primeru kontinuiranih tehnik je potreben podoben odlog vsaj 12 ur pred odstranitvijo katetra. Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min pride v poštev podvojitev časa do punkcije/namestitve ali odstranitve katetra na vsaj 24 ur.

Dvourni predoperacijski uvedba 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata ni združljiva z nevraksialno anestezijo.

- *V odmerkih, ki se uporabljajo za zdravljenje*

Med zadnjo injekcijo natrijevega enoksaparinata v kurativnih odmerkih in vstavitvijo igle ali katetra mora miniti vsaj 24 ur brez punkcij (glejte tudi poglavje 4.3).

V primeru kontinuiranih tehnik je potreben podoben odlog 24 ur pred odstranitvijo katetra. Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min pride v poštev podvojitev časa do punkcije/namestitve ali odstranitve katetra na vsaj 48 ur.

Bolniki, ki prejemajo odmerke dvakrat na dan (tj. 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) dvakrat na dan ali 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan), morajo izpustiti drugi odmerek natrijevega enoksaparinata, da se zagotovi zadosten presledek med namestitvijo ali odstranitvijo katetra.

Ob teh časih so koncentracije anti-Xa še zaznavne in takšni odlogi niso zagotovilo, da se ne bo pojavil nevraksialni hematoma.

Prav tako ne uporabljajte natrijevega enoksaparinata, dokler ne minejo vsaj 4 ure po spinalni/epiduralni punkciji ali odstranitvi katetra. Odlog mora temeljiti na oceni koristi in tveganja, ki vključuje tako tveganje za trombozo kot tveganje za krvavitev, upošteva poseg in bolnikove dejavnike tveganja.

4.3 Kontraindikacije

Natrijev enoksaparinat je kontraindiciran pri bolnikih s:

- Preobčutljivostjo za natrijev enoksaparinat, heparin ali njegove derivate, vključno z nizkomolekularnimi heparini (NMH), ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Anamnezo imunske, s heparinom izzvane trombocitopenije (HIT) v zadnjih 100 dneh ali prisotnost protiteles v obtoku (glejte tudi poglavje 4.4).
- Aktivno, klinično pomembno krvavitvijo in stanji, povezani z velikim tveganjem za krvavitev, vključno z nedavno hemoragično možgansko kapjo, gastrointestinalno razjedo, prisotnostjo maligne novotvorbe z velikim tveganjem za krvavitev, nedavno operacijo na možganih, hrbtnem mozgu ali

očeh, znanimi varicami požiralnika ali sumom nanje, arteriovenskimi malformacijami, žilnimi anevrizmami ali pomembnimi intraspinalnimi ali intracerebralnimi žilnimi nepravilnostmi.

- Spinalno ali epiduralno anestezijo ali lokoregionalno anestezijo v primeru uporabe natrijevega enoksaparinata v predhodnih 24 urah (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

NMH so biološka zdravila. Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošno

Natrijevega enoksaparinata ni mogoče uporabljati medsebojno zamenljivo (enota za enoto) z drugimi NMH. Ta zdravila se med seboj razlikujejo po postopku izdelave, molekulski masi, specifični aktivnosti anti-Xa in anti-IIa, enotah, odmerkih ter klinični učinkovitosti in varnosti. Posledica tega so razlike v farmakokinetiki in spremljajočih bioloških učinkih (npr. antitrombinsko delovanje in medsebojno delovanje s trombociti). Zato sta potrebni posebna pozornost in upoštevanje navodil za uporabo, specifičnih za vsako lastniško zdravilo.

Anamneza HIT (> 100 dni)

Uporaba natrijevega enoksaparinata je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo v anamnezi imunsko HIT v zadnjih 100 dneh, ali imajo protitelesa v obtoku (glejte poglavje 4.3). Protitelesa v obtoku lahko ostanejo prisotna več let.

Natrijev enoksaparinat je treba skrajno previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo (> 100 dni) heparinsko izzvane trombocitopenije brez protiteles v obtoku. Odločitev za uporabo natrijevega enoksaparinata sme biti v takšnem primeru narejena le po natančni oceni koristi in tveganja ter po razmisleku o drugih, neheparinskih možnostih zdravljenja (npr. natrijev danaparoid ali lepirudin).

Nadziranje števila trombocitov

Pri bolnikih z rakom in s številom trombocitov pod 80 G/L je treba primernost uporabe antikoagulantnega zdravljenja presoditi za vsak primer posebej, priporočljivo pa je tudi natančno spremljanje.

Tudi pri NMH obstaja tveganje za HIT, posredovano s protitelesi. Če se trombocitopenija pojavi, se to po navadi zgodi med 5. in 21. dnem po začetku zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom.

Tveganje za HIT je večje pri bolnikih po operaciji in predvsem po operacijah na srcu ter pri onkoloških bolnikih.

Zato je pred začetkom zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom in redno med zdravljenjem priporočljivo kontrolirati število trombocitov.

V primeru kliničnih simptomov, ki nakazujejo HIT (kakrašen koli nov pojav arterijske in/ali venske tromboembolije, kakrašna koli boleča kožna sprememba na mestu injiciranja, kakrašna koli alergijska ali anafilaktoidna reakcija na zdravljenje), je treba kontrolirati število trombocitov. Bolniki se morajo zavedati, da se lahko pojavijo takšni simptomi, in vedeti, da morajo v takšnem primeru obvestiti svojega splošnega zdravnika.

Če se pojavi potrjeno občutno zmanjšanje števila trombocitov (30 do 50 % začetnega števila), je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nemudoma prekiniti in bolnik mora preiti na drugo, neheparinsko antikoagulantno zdravljenje.

Krvavitev

Tako kot pri drugih antikoagulantih se lahko kjer koli v telesu pojavi krvavitev. Če se pojavi krvavitev, je treba ugotoviti njen vir in uvesti ustrezno zdravljenje.

Tako kot druge antikoagulate je treba tudi natrijev enoksaparinat previdno uporabljati pri stanjih, povezanih z večjo možnostjo za krvavitve; takšna so npr.:

- okvarjena hemostaza,
- anamneza peptične razjede,
- nedavna ishemična možganska kap,
- huda arterijska hipertenzija,
- nedavna diabetična retinopatija,
- nevrološka ali oftalmološka operacija,
- sočasna uporaba zdravil, ki poslabšajo hemostazo (glejte poglavje 4.5).

Laboratorijske preiskave

V odmerkih, uporabljenih za profilakso venske tromboembolije, natrijev enoksaparinat ne vpliva pomembno na čas krvavitve in preiskave celotne koagulacije krvi. Prav tako ne vpliva na agregacijo trombocitov ali vezavo fibrinogena na trombocite.

Med uporabo večjih odmerkov se lahko pojavi podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ) in aktiviranega časa strjevanja (ACT – *activated clotting time*). Podaljšanje aPTČ in ACT ne korelirata linearno z večanjem antitrombotičnega delovanja natrijevega enoksaparinata, zato sta neprimerna in nezanesljiva za spremljanje njegovega delovanja.

Spinalna/epiduralna anestezija ali lumbalna punkcija

Spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije se ne sme opraviti v 24 urah po uporabi terapevtskih odmerkov natrijevega enoksaparinata (glejte poglavje 4.3).

Med sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in spinalne/epiduralne anestezije ali spinalne punkcije so bili opisani nevraksialni hematomi, ki so povzročili dolgotrajno ali trajno paralizo. Ti učinki se redko pojavijo med uporabo natrijevega enoksaparinata v odmerku do 4.000 i.e. (40 mg) na dan ali manj.

Tveganje za te učinke je večje v primeru pooperacijske uporabe stalnih epiduralnih katetrov, med sočasno uporabo dodatnih zdravil, ki vplivajo na hemostazo, npr. nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), v primeru travmatske ali ponavljajoče se epiduralne ali spinalne punkcije, ali pri bolnikih z anamnezo spinalne operacije ali spinalno deformacijo.

Da bi zmanjšali tveganje za krvavitve, povezano s sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in epiduralne oz. spinalne anestezije/analgezije ali spinalne punkcije, je treba upoštevati farmakokinetične značilnosti natrijevega enoksaparinata (glejte poglavje 5.2). Namestitev ali odstranitev epiduralnega katetra oz. lumbalno punkcijo je najbolje izvesti, ko je antikoagulantni učinek natrijevega enoksaparinata majhen, toda natančen čas, ko je dosežen dovolj majhen antikoagulantni učinek pri posameznem bolniku, ni znan. Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min je potreben dodaten preudarek, ker je odstranjevanje natrijevega enoksaparinata dolgotrajnejše (glejte poglavje 4.2).

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulantno zdravljenje v primeru epiduralne/spinalne anestezije/analgezije ali lumbalne punkcije, sta potrebna skrajna pozornost in pogost nadzor, da bi odkrili znake in simptome nevrološke okvare, npr. bolečino v srednji črti hrbta, senzorične ali motorične izpade (omrtvičenost ali šibkost spodnjih udov) ter moteno delovanje črevesa in/ali sečnega mehurja. Bolnikom naročite, da morajo nemudoma povedati, če občutijo katerega od omenjenih znakov ali simptomov. Če obstaja sum na znake ali simptome spinalnega hematoma, je treba začeti nujno diagnostiko in zdravljenje, vključno z dekompresijo hrbtenjače, čeprav takšno zdravljenje morda ne bo preprečilo ali odpravilo nevroloških posledic.

Nekroza kože/kožni vaskulitis

Med uporabo NMH sta bila opisana nekroza kože in kožni vaskulitis; če se pojavi kateri od njiju, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti.

Postopki za perkutano koronarno revaskularizacijo

Za zmanjšanje nevarnost krvavitve po žilnih posegih med zdravljenjem nestabilne angine pectoris, NSTEMI in akutnega STEMI, se morate natanko držati priporočenih presledkov med injiciranjem odmerkov natrijevega enoksaparinata. Po PKI je pomembno doseči hemostazo na mestu punkcije. Če uporabite zaporni pripomoček, lahko ovojnico odstranite nemudoma. Če uporabite ročno kompresijo, morate ovojnico odstraniti 6 ur po zadnji intravenski/subkutani injekciji natrijevega enoksaparinata. Če naj se zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nadaljuje, se naslednjega predvidenega odmerka ne sme uporabiti prej kot 6 do 8 ur po odstranitvi ovojnice. Mesto posega je treba opazovati, da bi odkrili znake krvavitve ali nastanka hematoma.

Akutni infekcijski endokarditis

Uporaba heparina pri bolnikih z akutnim infekcijskim endokarditisom po navadi ni priporočljiva zaradi tveganja za možgansko krvavitev. Če je takšna uporaba popolnoma nujna, se je zanjo treba odločiti le po skrbni individualni oceni koristi in tveganja.

Mehanične protetične srčne zaklopke

Uporaba natrijevega enoksaparinata ni ustrezno raziskana za tromboprofilakso pri bolnikih z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami. Pri bolnikih z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so za tromboprofilakso dobivali natrijev enoksaparinat, so bili opisani posamezni primeri tromboze na protetični srčni zaklopki. Možnost za oceno teh primerov omejujejo moteči dejavniki, med drugim osnovna bolezen in nezadostni klinični podatki. V nekaterih takšnih primerih je šlo za nosečnice, pri katerih je tromboza povzročila smrt matere in ploda.

Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami

Uporaba natrijevega enoksaparinata za tromboprofilakso pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami ni ustrezno raziskana. V klinični študiji nosečnic z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so dobivale natrijev enoksaparinat (100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan) za zmanjšanje tveganja za trombembolijo, so se pri 2 od 8 žensk pojavili krvni strdki, ki so povzročili zamašitev zaklopke ter smrt matere in ploda. Po prihodu zdravila na trg so bili opisani posamezni primeri tromboze zaklopke pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so za tromboprofilakso dobivale natrijev enoksaparinat. Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami imajo lahko večje tveganje za trombembolijo.

Starejše osebe

Pri starejših v območju profilaktičnih odmerkov niso opazili večje nagnjenosti h krvavitvam. V območju terapevtskih odmerkov pa lahko starejše bolnike (zlasti bolnike, stare osemdeset let in več) bolj ogrožajo krvavitveni zapleti. Priporočljiv je skrben klinični nadzor in pri bolnikih, starejših od 75 let, zdravljenih zaradi STEMI, pride v poštev zmanjšanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

Bolniki z okvaro ledvic so bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu in to povečuje tveganje za krvavitve. Pri teh bolnikih je priporočljiv natančen klinični nadzor in v poštev pride biološko spremljanje z meritvijo aktivnosti anti-Xa (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Natrijev enoksaparinat ni priporočljiv za bolnike s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), ker za to populacijo ni dovolj podatkov o drugih uporabah razen za preprečevanje nastanka krvnih strdkov pri zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Ker so bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 15 -30 ml/min) pomembno bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu, jim je priporočljivo prilagoditi terapevtske in profilaktične odmerke (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina 30-50 ml/min) in blago (očistek kreatinina 50-80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara jeter

Natrijev enoksaparinat je treba pri bolnikih z okvaro jeter uporabljati previdno, ker imajo večjo možnost za krvavitve. Prilagajanje odmerka na podlagi nadzorovanja ravni anti-Xa je pri bolnikih s cirozo jeter nezanesljivo in ni priporočljivo (glejte poglavje 5.2).

Majhna telesna masa

Pri bolnikih z majhno telesno maso (ženskah < 45 kg in moških < 57 kg) so pri profilaktičnih odmerkih (neprilagojenih za telesno maso) opazali večjo izpostavljenost natrijevemu enoksaparinatu; to lahko poveča tveganje za krvavitve. Zato je treba te bolnike priporočljivo klinično nadzorovati (glejte poglavje 5.2).

Debeli bolniki

Debeli bolniki imajo večje tveganje za trombembolijo. Varnost in učinkovitost profilaktičnih odmerkov pri debelih bolnikih ($ITM > 30$ kg/m²) nista povsem ugotovljeni in soglasja glede prilagoditve odmerkov ni. Te bolnike je treba natančno opazovati glede znakov in simptomov trombembolij.

Hiperkaliemija

Heparini lahko zavrejo izločanje aldosterona iz nadledvičnih žlez in lahko zaradi tega povzročijo hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo, kronično odpovedjo ledvic ali obstoječo metabolično acidozo in pri uporabnikih zdravil, ki zvišujejo kalij (glejte poglavje 4.5). Bolnikom s tveganjem je treba redno kontrolirati kalij v plazmi.

Akutna generalizirana eksantemska pustuloza

V povezavi z zdravljenjem z enoksaparinom so poročali o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP) z neznano pogostostjo. Ob predpisovanju zdravila je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi ter skrbno spremljati njihove kožne reakcije. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki nakazujejo na tovrstne reakcije, je treba zdravljenje z enoksaparinom nemudoma prekiniti in razmisliti o drugih možnostih zdravljenja (kot je ustrezno).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Zdravila, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavje 4.4)

Pred začetkom zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom je priporočljivo opustiti nekatera zdravila, ki vplivajo na hemostazo, če niso strogo indicirana. Če je kombinirano zdravljenje indicirano, je

priporočljivo natrijev enoksaparinat uporabljati ob natančnem kliničnem in laboratorijskem nadzoru, kot je primerno. Med takšna zdravila spadajo na primer:

- sistemski salicilati, acetilsalicilna kislina v protivnetnih odmerkih in NSAID, vključno s ketorolakom,
- drugi trombolitiki (npr. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) in antikoagulantni (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Naslednja zdravila se lahko previdno uporabijo sočasno z natrijevim enoksaparinatom:

- *Druga zdravila, ki vplivajo na hemostazo, na primer:*
 - zaviralci agregacije trombocitov, vključno z acetilsalicilno kislino v antiagregacijskih odmerkih (zaščita srca), klopidogetrel, tiklopidin in antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, ki so indicirani pri akutnem koronarnem sindromu, zaradi tveganja za krvavitve,
 - dekstran 40,
 - sistemski glukokortikoidi.

- *Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo kalija:*

Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu, je mogoče uporabiti sočasno z natrijevim enoksaparinatom ob natančnem kliničnem in laboratorijskem nadzoru (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri človeku ni dokazov, da bi enoksaparin v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti prehajal skozi placentno pregrado. O prehajanju v prvem trimesečju ni podatkov.

Študije na živalih niso pokazale znakov fetotoksičnosti ali teratogenosti (glejte poglavje 5.3). Podatki pri živalih so pokazali, da je prehajanje enoksaparina skozi placento minimalno.

Natrijev enoksaparinat naj bi med nosečnostjo uporabljali le, če zdravnik ugotovi, da je to res potrebno. Nosečnice, ki prejemajo natrijev enoksaparinat, je treba natančno nadzorovati glede znakov krvavitve ali prekomerne antikoagulacije in jih je treba opozoriti na tveganje za krvavitve. Razen tveganja, opaženega pri nosečnicah s protetičnimi srčnimi zaklopkami, podatki v celoti pri nosečnicah ne kažejo večjega tveganja za krvavitve, trombocitopenijo ali osteoporozo v primerjavi s tveganjem, zabeleženim pri nenosečih ženskah (glejte poglavje 4.4).

Če je načrtovana epiduralna anestezija, je priporočljivo pred tem prenehati zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se nespremenjeni enoksaparin pri človeku izloča v materinem mleku. Pri doječih podganah je prehajanje enoksaparina in njegovih presnovkov v mleko zelo majhno.

Peroralna absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna. Zdravilo Inhixa se lahko uporablja med obdobjem dojenja.

Plodnost

Kliničnih podatkov o plodnosti v zvezi z natrijevim enoksaparinatom ni. Študije na živalih niso pokazale učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Natrijev enoksaparinat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Natrijev enoksaparinat so ocenili pri več kot 15.000 bolnikih, ki so ga prejeli v kliničnih preskušanjih. To je obsegalo 1.776 primerov za profilakso GVT po ortopedski ali trebušni operaciji pri bolnikih s tveganjem za trombembolične zaplete, 1.169 za profilakso GVT pri akutno bolnih nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo, 559 za zdravljenje GVT s PE ali brez nje, 1.578 za zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q ter 10.176 za zdravljenje akutnega STEMI.

Sheme uporabe natrijevega enoksaparinata, uporabljene v teh kliničnih preskušanjih, so se razlikovale glede na indikacije. Za profilakso GVT po operaciji in pri akutno bolnih nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo je bil odmerek natrijevega enoksaparinata 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan. Za zdravljenje GVT s PE ali brez nje so bili bolniki, ki so prejeli natrijev enoksaparinat, zdravljeni z odmerkom 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur ali z odmerkom 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) subkutano enkrat na dan. V kliničnih preskušanjih za zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q so bili odmerki 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur, v klinični študij za zdravljenje akutnega STEMI pa je bila shema natrijevega enoksaparinata 3.000 i.e. (30 mg) v intravenskem bolusu, ki mu je sledila uporaba 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur.

V kliničnih preskušanjih so bili najpogostejše zabeleženi neželeni učinki krvavitve, trombocitopenija in trombocitoza (glejte poglavje 4.4 in "Opis izbranih neželenih učinkov", spodaj).

Varnostne značilnosti enoksaparina pri podaljšanem zdravljenju GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom so podobne njegovim varnostnim značilnostim pri zdravljenju GVT in PE.

Poročali so o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP) v povezavi z zdravljenjem z enoksaparinom (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Drugi neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih in zabeleženi po prihodu zdravila na trg, so podrobno navedeni spodaj (* označuje učinke, zabeležene po prihodu zdravila na trg).

Opredelelitev pogostnosti je: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: Krvavitev, hemoragična anemija*, trombocitopenija, trombocitoza

Redki: Eozinofilija*

Redki: Primeri imuno-alergijske trombocitopenije s trombozo; v nekaterih primerih se je kot zaplet tromboze pojavil infarkt organov ali ishemija udov (glejte poglavje 4.4).

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: Alergijska reakcija

Redki: Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vključno s šokom*

Bolezni živčevja

Pogosti: Glavobol*

Žilne bolezni

Redki: Spinalni hematomi* (ali nevraksialni hematomi). Te reakcije so povzročile različno stopnjo nevroloških okvar, vključno z dolgotrajno ali trajno paralizo (glejte poglavje 4.4).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti: Zvišanje jetrnih encimov (v glavnem transaminaz na > 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti)

Občasni: Hepatocelularna okvara jeter*

Redki: Holestatska okvara jeter*

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: Urtikarija, srbenje, eritem

Občasni: Bulozni dermatitis

Redki: Alopecija*

Redki: Kožni vaskulitis*, nekroza kože*, ki se po navadi pojavi na mestu injiciranja (pred temi pojavi so se po navadi razvili purpura ali infiltrirani in boleči eritematozni plaki).

Vozlički* na mestu injiciranja (vnetni vozlički, ki niso bili cistični skupki enoksaparina). Ti po nekaj dnevih izginejo in zdravljenja zaradi njih bi smeli prekiniti.

Neznana: Akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: Osteoporoza* po dolgotrajnem zdravljenju (več kot 3 mesece)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: Hematom na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, druge reakcije na mestu injiciranja (na primer edem, krvavitev, preobčutljivost, vnetje, masa, bolečina ali reakcija)

Občasni: Lokalno draženje, nekroza kože na mestu injiciranja

Preiskave

Redki: Hiperkaliemija* (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Vključno s hudimi krvavitvami, opisanimi pri največ 4,2 % bolnikov (kirurški bolniki). Nekateri od teh primerov so bili smrtni. Pri kirurških bolnikih so bili krvavitveni zapleti ocenjeni kot hudi: (1) če je krvavitev povzročila pomemben kliničen dogodek, ali (2) če jo je spremljalo znižanje hemoglobina za ≥ 2 g/dl ali transfuzija 2 ali več enot krvnih pripravkov. Retroperitonealne in intrakranialne krvavitve so bile vedno ocenjene kot hude.

Tako kot pri drugih antikoagulantih se krvavitev lahko pojavi v prisotnosti spremljajočih dejavnikov tveganja, npr.: organskih lezij, nagnjenosti h krvavitvi, invazivnih posegov ali sočasne uporabe zdravil, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Organski sistem	Profilaksa pri kirurških bolnikih	Profilaksa pri nekirurških bolnikih	Zdravljenje bolnikov z GVT s PE ali brez nje	Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	Zdravljenje bolnikov z nestabilno angino pectoris in MI brez zobca Q	Zdravljenje bolnikov z akutnim STEMI
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Zelo pogosti:</i> Krvavitev^a <i>Redki:</i> Retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev^a	<i>Zelo pogosti:</i> Krvavitev^a <i>Občasni:</i> Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti^b:</i> Krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev^a <i>Redki:</i> Retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev^a <i>Občasni:</i> Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev

^a: npr. hematoma, ekhimoze drugje kot na mestu injiciranja, hematoma rane, hematurija, epistaksa in gastrointestinalna krvavitev.

^b: pogostost so proučevali v retrospektivni študiji pri 3526 bolnikih (glejte poglavje 5.1)

Trombocitopenija in trombocitoza (glejte poglavje 4.4 Nadziranje števila trombocitov)

Organski sistem	Profilaksa pri kirurških bolnikih	Profilaksa pri nekirurških bolnikih	Zdravljenje bolnikov z GVT s PE ali brez nje	Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	Zdravljenje bolnikov z nestabilno angino pectoris in MI brez zobca Q	Zdravljenje bolnikov z akutnim STEMI
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Zelo pogosti:</i> Trombocitoza^b <i>Pogosti:</i> Trombocitopenija	<i>Občasni:</i> Trombocitopenija	<i>Zelo pogosti:</i> Trombocitoza^b <i>Pogosti:</i> Trombocitopenija	<i>Neznani:</i> Trombocitopenija	<i>Občasni:</i> Trombocitopenija	<i>Pogosti:</i> Trombocitoza^b Trombocitopenija <i>Zelo redki:</i> Imunolergijska trombocitopenija

^b: Povečanje števila trombocitov > 400 G/L

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega enoksaparinata pri otrocih nista bili dokazani (glejte poglavje 4.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni**

center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Naključno preveliko odmerjanje intravensko, izven telesno ali subkutano uporabljenega natrijevega enoksaparinata lahko povzroči zaplete zaradi krvavitve. Po peroralni uporabi absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna, tudi v primeru zaužitja velikih odmerkov ne.

Ukrepanje

Antikoagulantni učinek je mogoče v veliki meri nevtralizirati s počasnim intravenskim injiciranjem protamina. Odmerek protamina je odvisen od odmerka injiciranega natrijevega enoksaparinata; če je bil natrijev enoksaparinat apliciran v zadnjih 8 urah, 1 mg protamina nevtralizira antikoagulantni učinek 100 i.e./kg (1 mg) natrijevega enoksaparinata. Če je od aplikacije natrijevega enoksaparinata do uporabe protamina preteklo več kot 8 ur, ali če se izkaže, da je potreben drugi odmerek protamina, je mogoče uporabiti infuzijo 0,5 mg protamina na 100 i.e. (1 mg) natrijevega enoksaparinata. Če je od injiciranja natrijevega enoksaparinata minilo več kot 12 ur, utegne biti uporaba protamina nepotrebna. Vendar pa anti-Xa aktivnosti natrijevega enoksaparinata ni mogoče nikoli povsem nevtralizirati niti z velikimi odmerki protamina (največ okrog 60 %) (glejte informacije za predpisovanje soli protamina).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, heparinska skupina, oznaka ATC: B01A B05

Inhixa je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamični učinki

Enoksaparin je NMH s povprečno molekulsko maso približno 4.500 daltonov, pri katerem sta antitrombotično in antikoagulantno delovanje standardnega heparina ločena. Aktivna snov je natrijeva sol.

V prečiščenem sistemu *in vitro* ima natrijev enoksaparinat veliko aktivnost anti-Xa (približno 100 i.e./mg) in majhno aktivnost anti-IIa ali antitrombinsko aktivnost (približno 28 i.e./mg), z razmerjem 3,6. Te antikoagulantne učinke posreduje antitrombin III (ATIII); posledica je antitrombotično delovanje pri človeku.

Poleg enoksaparinovega delovanja anti-Xa/IIa so pri zdravih osebah, bolnikih in v nekliničnih modelih ugotovili še dodatne antitrombotične in protivnetne lastnosti enoksaparina.

Mednje spada od ATIII odvisno zavrtje drugih koagulacijskih faktorjev, npr. faktorja VIIa, indukcija sproščanja endogenega zaviralca poti tkivnega faktorja (TFPI – *Tissue Factor Pathway Inhibitor*) in zmanjšano sproščanje von Willebrandovega faktorja (vWF) iz žilnega endotelija v krvni obtok. Znano je, da ti faktorji pripomorejo k celotnemu antitrombotičnemu učinku natrijevega enoksaparinata.

Če je natrijev enoksaparinat uporabljen za profilaktično zdravljenje, nima pomembnega vpliva na aPTČ. Če je uporabljen za kurativno zdravljenje, se lahko aPTČ ob vrhu aktivnosti podaljša na 1,5- do 2,2-kratni kontrolni čas.

Klinična učinkovitost in varnost

Preprečevanje venske tromboembolične bolezni, povezane z operacijami

Podaljšana profilaksa VTE po ortopedskih operacijah

V dvojno slepi študiji podaljšane profilakse pri bolnikih z operativno zamenjavo kolka so 179 bolnikov brez venske tromboembolične bolezni, ki so bili med hospitalizacijo uvodoma zdravljeni z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano, po odpustu za 3 tedne randomizirali na shemo z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan (n = 90) ali na placebo (n = 89). Incidenca GVT je bila med podaljšano profilakso z natrijevim enoksaparinatom značilno manjša kot s placebom in zabeležili niso nobenega primera PE. Ugotovili niso tudi nobene večje krvavitve. Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Placebo enkrat na dan subkutano n (%)
Vsi zdravljeni bolniki s podaljšano profilakso	90 (100)	89 (100)
Vse VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
Vse GVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalne GVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,008		
[#] Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,537		

V drugi dvojno slepi študiji so 262 bolnikov brez venske tromboembolične bolezni in z operativno zamenjavo kolka, ki so bili med hospitalizacijo uvodoma zdravljeni z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano, po odpustu za 3 tedne randomizirali na shemo z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan (n = 131) ali na placebo (n = 131). Podobno kot v prvi študiji je bila incidenca VTE med podaljšano profilakso značilno manjša z natrijevim enoksaparinatom kot s placebom, in sicer tako za vse VTE (natrijev enoksaparinat 21 [16 %] in placebo 45 [34,4 %], p = 0,001) kot za GVT (natrijev enoksaparinat 8 [6,1 %] in placebo 28 [21,4 %], p = 0,001). Med natrijevim enoksaparinatom in placebom niso ugotovili razlik v večjih krvavitvah.

Podaljšana profilaksa GVT po onkoloških operacijah

Dvojno slepo multicentrično preskušanje je primerjalo štiritedensko in enotedensko shemo profilakse z natrijevim enoksaparinatom glede varnosti in učinkovitosti pri 332 bolnikih, ki so imeli opravljeno elektivno operacijo zaradi raka v trebuhu ali medeničnem predelu. Bolniki so prejeli natrijev enoksaparinat (4.000 i.e. (40 mg) subkutano) na dan od 6 do 10 dni, potem pa so bili randomizirani na prejetje natrijevega enoksaparinata ali placeba za nadaljnjih 21 dni. Med 25. in 31. dnem je bila opravljena obojestranska venografija; v primeru pojava simptomov venske tromboembolije pa je bila lahko opravljena že prej. Bolnike so spremljali tri mesece. Štiritedenska profilaksa z natrijevim enoksaparinatom po operaciji raka v trebuhu ali medeničnem predelu je v primerjav z enotedensko profilakso z natrijevim enoksaparinatom značilno zmanjšala incidenco venografsko dokazane tromboze. Delež venskih tromboembolij na koncu dvojno slepe faze sta bila 12,0 % (n = 20) v skupini s placebom in 4,8 % (n = 8) v skupini z natrijevim enoksaparinatom, p = 0,02. Ta razlika se je ohranila tudi po treh mesecih [13,8 % v primerjavi s 5,5 % (n = 23 v primerjavi z 9), p = 0,01]. Med dvojno slepim obdobjem študije in med obdobjem spremljanja ni bilo razlik v deležih krvavitev ali drugih zapletov.

Profilaksa venske trombembolične bolezni pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo, zaradi katere je mogoče pričakovati omejeno mobilnost

V dvojno slepi, multicentrični študiji vzporednih skupin so natrijev enoksaparinat v odmerkih 2.000 i.e. (20 mg) ali 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano primerjali s placebom za profilakso GVT pri nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo med akutno boleznijo (opredeljeno kot prehojena razdalja < 10 metrov ≤ 3 dni). Študija je vključila bolnike s srčnim popuščanjem (razred III ali IV po NYHA), akutno dihalno odpovedjo ali zapleteno kronično respiratorno insuficienco oz. akutno okužbo ali akutno revmatično boleznijo, če so imeli vsaj en dejavnik tveganja za VTE (starost ≥ 75 let, rak, predhodna VTE, debelost, varikozne vene, hormonsko zdravljenje, kronično srčno popuščanje ali kronična dihalna odpoved).

Skupno sta bila v študijo vključena 1.102 bolnika in 1.073 bolnikov je bilo zdravljenih. Zdravljenje se je nadaljevalo od 6 do 14 dni (mediano trajanje 7 dni). Natrijev enoksaparinat v odmerku 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano je zmanjšal incidenco VTE značilno bolj kot placebo. Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 2.000 i.e. (20 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Natrijev enoksaparinat 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Placebo n (%)
Vsi zdravljeni nekirurški bolniki med akutno boleznijo	287 (100)	291(100)	288 (100)
Vse VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Vse GVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalne GVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venski trombembolični dogodki; obsegali so GVT, PE in smrt, za katero je bilo ocenjeno, da je posledica trombembolije * Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,0002			

Približno 3 mesece po vključitvi je ostala incidenca VTE v terapevtski skupini s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata značilno manjša kot v skupini s placebom.

Pojavljanje vseh krvavitev je bilo v skupini s placebom 8,6 %, v skupini z 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata 11,7 % in v skupini s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata 12,6 %, večjih krvavitev pa v prvi 1,1 %, v drugi 0,3 % in v tretji 1,7 %.

Zdravljenje GVT s PE ali brez nje

V multicentrični študiji vzporednih skupin so 900 bolnikov z akutno GVT spodnje okončine, s PE ali brez nje, randomizirali na bolnišnično zdravljenje (i) z natrijevim enoksaparinatom 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano, (ii) z natrijevim enoksaparinatom 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur subkutano ali (iii) z intravenskim bolusom heparina (5.000 i.e.), ki mu je sledilo stalno infundiranje (uporabljeno tako, da je bil dosežen aPTČ od 55 do 85 sekund). Skupno je bilo v študiji randomiziranih 900 bolnikov in vsi so bili zdravljeni. Vsi bolniki so prejeli tudi natrijev varfarinat (odmerek prilagojen protrombinskemu času, tako da je bilo doseženo INR od 2,0 do 3,0), z začetkom v 72 urah po uvedbi natrijevega enoksaparinata ali običajnega heparinskega zdravljenja in z nadaljevanjem 90 dni. Natrijev enoksaparinat ali običajno heparinsko zdravljenje so uporabljali najmanj 5 dni in dokler ni bilo doseženo ciljno INR natrijevega varfarinata. Obe shemi z natrijevim enoksaparinatom sta bili enakovredni običajnemu

heparinskemu zdravljenju, kar zadeva zmanjšanje tveganja za ponovno vensko tromboembolijo (GVT in/ali PE). Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano n (%)	Natrijev enoksaparinat 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan subkutano n (%)	Heparin - glede na aPTČ prilagojeno intravensko zdravljenje n (%)
Vsi zdravljeni bolniki z GVT, s PE ali brez nje	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Vse VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Samo GVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalne GVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venski tromboembolični dogodek (GVT in/ali PE) *95-odstotna intervala zaupanja za razliko med zdravljenji za vse VTE sta bila: - natrijev enoksaparinat enkrat na dan v primerjavi s heparinom (-3,0 do 3,5) - natrijev enoksaparinat na 12 ur v primerjavi s heparinom (-4,2 do 1,7)			

Večjih krvavitev je bilo v skupini s 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) natrijevega enoksaparinata enkrat na dan 1,7 %, v skupini s 100 i.e./kg (1 mg/kg) natrijevega enoksaparinata dvakrat na dan 1,3 % in v skupini s heparinom 2,1 %.

Podaljšano zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njunega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom

V kliničnih preskušanjih z omejenim številom bolnikov je bil delež ponovitve VTE pri bolnikih, zdravljenih z enoksaparinom enkrat ali dvakrat na dan v obdobju 3 do 6 mesecev, primerljiv z deležem pri bolnikih, zdravljenih z varfarinom.

Učinkovitost v realnih življenjskih okoliščinah je bila ocenjena pri 4451 bolnikih s simptomatsko VTE in aktivnim rakom iz večnacionalnega registra bolnikov z VTE in drugimi vrstami tromboze (RIETE). 3526 bolnikov je prejelo enoksaparin subkutano v obdobju do 6 mesecev, 925 bolnikov pa je prejelo tinzaparin ali dalteparin subkutano. Od 3526 bolnikov, ki so bili zdravljeni z enoksaparinom, je 891 bolnikov prejelo začetno zdravljenje z odmerkom 1,5 mg/kg enkrat na dan in podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev (enkrat na dan, samostojno), 1854 bolnikov je prejelo začetni odmerek 1,0 mg/kg dvakrat na dan in podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev (dvakrat na dan, samostojno), 687 bolnikov pa je prejelo začetno zdravljenje z odmerkom 1,0 mg/kg dvakrat na dan in nato odmerek 1,5 mg/kg enkrat na dan (dvakrat na dan-enkrat na dan) kot tudi podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev. Do trenutka spremembe sheme uporabe, je povprečno zdravljenje trajalo 17 dni, mediano zdravljenje pa 8 dni. Občutnih razlik glede deleža ponovitve VTE med dvema skupinama ni bilo (glejte preglednico), enoksaparin pa je ustrezal vnaprej določenemu kriteriju za neinferiornost 1,5 (HR prilagojen glede na ustrezne spremenljivke 0,817, 95-odstotni interval zaupanja: 0,499-1,336). Statistika med dvema

skupinama ni pokazala občutnih razlik v relativnem tveganju za večje (smrtonosne in nesmrtonosne) krvavitve in za vse vzroke smrti (glejte preglednico).

Preglednica. Izidi varnosti in učinkovitosti iz študije RIETECAT

Izid	Enoksaparin n = 3526	Drugi NMH n = 925	Prilagojena razmerja ogroženosti za enoksaparin/ostale NMH [95-odstotni interval zaupanja]
Ponovitev VTE	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Večja krvavitev	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Manjša krvavitev	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Splošno število smrti	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

Pregled izidov po shemah zdravljenja iz študije RIETECAT, opravljene pri bolnikih, ki so zaključili 6-mesečno zdravljenje, je na voljo spodaj:

Preglednica. 6-mesečni izidi pri bolnikih, ki so zaključili 6-mesečno zdravljenje, po shemah zdravljenja

Izid N (%) (95-odstotni interval zaupanja)	Enoksaparin, vse sheme	Enoksaparin, vse sheme					NMH, dovoljeni v EU
		Enoksaparin, enkrat na dan	Enoksaparin, dvakrat na dan	Enoksaparin, dvakrat do enkrat na dan	Enoksaparin, enkrat do dvakrat na dan	Enoksaparin, več kot en prehod	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Ponovitev VTE	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 %)
Večja krvavitev (smrtonosna in nesmrtonosna)	111 (7,8 %) (6,4 % - 9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 % - 9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 % - 12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 % - 7,3 %)	1 (7,1 %) (0 % - 22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5 % - 27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 % - 6,1 %)
Manjše klinično pomembne krvavitve	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 %)
Vsi vzroki smrti	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 %)
Smrtna pljučna embolija ali smrt zaradi krvavitve	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 %)

Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST

V veliki multicentrični študiji so 3.171 bolnikov, vključenih v akutni fazi nestabilne angine pectoris ali miokardnega infarkta brez zobca Q, randomizirali na prejetje natrijevega enoksaparinata 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur ali nefrakcioniranega heparina intravensko s prilagoditvijo glede na aPTČ. V obeh skupinah so bolniki prejeli tudi 100 do 325 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan. Bolniki so se morali zdraviti v bolnišnici najmanj 2 dni in največ 8 dni, dokler se klinično stanje ni stabiliziralo, ni bila izvedena revaskularizacija ali bolnik ni bil odpuščen iz bolnišnice. Bolnike so morali spremljati do 30 dni. Natrijev enoksaparinat je v primerjavi s heparinom značilno zmanjšal skupno incidenco angine pectoris, miokardnega infarkta in smrti, z zmanjšanjem z 19,8 na 16,6 % (relativno zmanjšanje za 16,2 %) 14. dan. To zmanjšanje skupne incidence se je ohranilo po 30 dneh (s 23,3 na 19,8 %, relativno zmanjšanje tveganja 15 %).

Značilnih razlik glede večjih krvavitev ni bilo, čeprav so bile krvavitve na mestu subkutane injekcije pogostejše.

Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST

V veliki multicentrični študiji so 20.479 bolnikov s STEMI, primernih za fibrinolitичno zdravljenje, za 48 ur randomizirali ali na natrijev enoksaparinat v enkratnem intravenskem bolusu 3.000 i.e. (30 mg) ter 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano, čemur je sledilo subkutano injiciranje 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur ali na nefrakcionirani heparin intravensko glede na aPTČ. Vsi bolniki so poleg tega vsaj 30 dni dobivali tudi acetilsalicilno kislino. Odmerjanje natrijevega enoksaparinata je bilo prilagojeno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in starejših bolnikih, starih vsaj 75 let. Subkutane injekcije natrijevega enoksaparinata so dobivali do odpusta iz bolnišnice ali največ osem dni (kar od tega je bilo prej).

4.716 bolnikom so naredili perkutano koronarno intervencijo in dobili so antitrombotično podporo s slepljenim zdravilom v preskušanju. Zato je morala biti za bolnike na natrijevem enoksaparinate PKI narejena na natrijevem enoksaparinate (brez menjave) in po shemi, oblikovani v predhodnih študijah – tj. brez dodatnega odmerjanja, če je bila zadnja subkutana uporaba manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, in intravenski bolus 30 i.e./kg (0,3 mg/kg) natrijevega enoksaparinata, če je bila zadnja subkutana uporaba več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Natrijev enoksaparinat je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom značilno zmanjšal incidenco primarnega opazovanega dogodka, sestavljenega dogodka smrti zaradi katerega koli vzroka ali ponovnega miokardnega infarkta v prvih 30 dneh po randomizaciji [9,9 odstotka v skupini z natrijevim enoksaparinate in 12,0 odstotkov v skupini z nefrakcioniranim heparinom] s 17-odstotnim relativnim zmanjšanjem tveganja ($p < 0,001$).

Koristi zdravljenja z natrijevim enoksaparinate, ki so se kazale s številnimi izidi učinkovitosti, so se pojavile po 48 urah: ob tem času je bilo relativno tveganje za ponovni miokardni infarkt 35 odstotkov manjše kot z nefrakcioniranim heparinom ($p < 0,001$).

Ugodni učinek natrijevega enoksaparinata na primarni opazovani dogodek je bil konsistenten po vseh ključnih podskupinah, vključno s starostjo, spolom, mestom infarkta, anamnezo sladkorne bolezni, anamnezo predhodnega miokardnega infarkta, vrsto uporabljenega fibrinolitika in časom do zdravljenja z zdravilom v preskušanju.

Natrijev enoksaparinat je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom pokazal značilno terapevtsko korist pri bolnikih, ki so imeli perkutano koronarno intervencijo v 30 dneh po randomizaciji (23-odstotno relativno zmanjšanje tveganja) ali so bili zdravljeni konzervativno (15-odstotno relativno zmanjšanje tveganja, $p = 0,27$ za interakcijo).

Delež sestavljenega opazovanega dogodka smrti, ponovnega miokardnega infarkta ali intrakranialne krvavitve (mera neto klinične koristi) v 30 dneh je bil v skupini z natrijevim enoksaparinate značilno manjši (10,1 %) kot v skupini s heparinom (12,2 %) ($p < 0,0001$), kar pomeni 17 % relativno zmanjšanje tveganja v korist zdravljenja z natrijevim enoksaparinate.

Incidenca večjih krvavitev je bila po 30 dneh v skupini z natrijevim enoksaparinatom značilno večja (2,1 %, $p < 0,0001$) kot v skupini s heparinom (1,4 %). Incidenca gastrointestinalnih krvavitev je bila v skupini z natrijevim enoksaparinatom večja (0,5 %) kot v skupini s heparinom (0,1 %), incidenca intrakranialnih krvavitev pa je bila v obeh skupinah podobna (0,8 % z natrijevim enoksaparinatom in 0,7 % s heparinom). Ugodni učinek natrijevega enoksaparinata na primarni opazovani dogodek, ugotovljen v prvih 30 dneh, se je ohranil med 12-mesečnim obdobjem spremljanja.

Okvara jeter

Glede na podatke iz literature je uporaba 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh B-C) varna in učinkovita za preprečevanje portalne venske tromboze. Zavedati pa se je treba, da imajo v literaturi objavljene študije lahko svoje omejitve. Pri bolnikih z okvaro jeter je potrebna previdnost, ker imajo ti bolniki večjo možnost za krvavitve (glejte poglavje 4.4), pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh A, B in C) pa niso izvedli formalnih študij za ugotavljanje odmerka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne značilnosti

Farmakokinetične parametre natrijevega enoksaparinata so raziskali predvsem, kar zadeva časovni potek plazemske aktivnosti anti-Xa, pa tudi aktivnosti anti-IIa, in sicer v priporočenih razponih odmerkov po enkratni in ponavljajoči se subkutani uporabi ter po enkratni intravenski uporabi. Farmakokinetična aktivnost anti-Xa in anti-IIa je bila kvantitativno določena z validiranimi amidolitičnimi metodami.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost natrijevega enoksaparinata po subkutani injekciji je na podlagi aktivnosti anti-Xa skoraj 100 %.

Uporabiti je mogoče različne odmerke in oblike ter odmerne sheme.

Povprečna največja aktivnost anti-Xa v plazmi se pojavi od 3 do 5 ur po subkutanem injiciranju in doseže po enkratni subkutani uporabi 2.000 i.e. (20 mg) približno 0,2 anti-Xa i.e./ml, po 4.000 i.e. (40 mg) približno 0,4 anti-Xa i.e./ml, po 100 i.e./kg (1 mg/kg) približno 1,0 anti-Xa i.e./ml in po 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) približno 1,3 anti-Xa i.e./ml.

Intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg), ki mu je takoj sledila subkutana uporaba 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur, je dosegel uvodno največjo raven aktivnosti anti-Xa 1,16 i.e./ml ($n = 16$) in povprečno izpostavljenost, ki je ustrezala 88 % tiste v stanju dinamičnega ravnovesja. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo drugi dan zdravljenja.

Po ponavljajoči se subkutani uporabi 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan in 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan pri zdravih prostovoljcih je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo 2. dan, povprečno razmerje izpostavljenosti pa je približno 15 % večje kot po enkratnem odmerku. Po ponavljajoči se subkutani uporabi 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo od 3. do 4. dne. Povprečna izpostavljenost je približno 65 % večja kot po enkratnem odmerku, povprečna največja raven aktivnosti anti-Xa je približno 1,2 i.e./ml in povprečna najmanjša raven okoli 0,52 i.e./ml.

Injicirana količina in koncentracija odmerka v razponu od 100 do 200 mg/ml pri zdravih prostovoljcih ne vplivata na farmakokinetične parametre.

Kaže, da je farmakokinetika natrijevega enoksaparinata v priporočenem območju odmerka linearna.

Intraindividualna in interindividualna variabilnost sta majhni. Po ponavljajoči se subkutani uporabi se zdravilo ne kopiči.

Plazemska aktivnost anti-IIa je po subkutani uporabi približno desetkrat manjša kot aktivnost anti-Xa. Povprečna največja raven aktivnosti anti-IIa se pojavi približno 3 do 4 ure po subkutanem injiciranju in doseže po večkratni uporabi 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan 0,13 i.e./ml in po uporabi 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan 0,19 i.e./ml.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata je približno 4,3 litra in je podoben volumnu krvi.

Biotransformacija

Natrijev enoksaparinat se presnovi predvsem v jetrih z desulfuracijo in/ali depolimerizacijo v vrste z manjšo molekulsko maso in veliko manjšo biološko močjo.

Izločanje

Natrijev enoksaparinat je snov z majhnim očistkom; povprečni očistek anti-Xa iz plazme po 6-urni intravenski infuziji 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) je 0,74 l/h.

Kaže, da je odstranjevanje enofazno; razpolovni čas je od 5 ur po uporabi enkratnega subkutanega odmerka do približno 7 ur po ponavljajočem se odmerjanju.

Ledvični očistek aktivnih fragmentov predstavlja okrog 10 % uporabljenega odmerka, celotno ledvično izločanje aktivnih in neaktivnih fragmentov pa 40 % odmerka.

Posebne populacije bolnikov

Starejše osebe

Na podlagi rezultatov analize populacijske farmakokinetike se kinetični profil natrijevega enoksaparinata pri starejših preiskovancih ne razlikuje od tistega pri mlajših, če je delovanje ledvic normalno. Ker pa je znano, da se delovanje ledvic s starostjo zmanjšuje, je odstranjevanje natrijevega enoksaparinata pri starejših bolnikih lahko upočasnjeno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

V raziskavi bolnikov z napredovalo cirozo, zdravljenih s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata enkrat na dan, je bila hujša okvara jeter (ocenjena s kategorijami po Child-Pughu) povezana z zmanjšanjem največje aktivnosti anti-Xa. To zmanjšanje so pripisali predvsem zmanjšanju ravni ATIII zaradi zmanjšane sinteze ATIII pri bolnikih z okvaro jeter.

Okvara ledvic

V stanju dinamičnega ravnovesja so ugotovili linearno povezanost med plazemskim očistkom anti-Xa in očistkom kreatinina, kar kaže na zmanjšan očistek natrijevega enoksaparinata pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic. Izpostavljenost anti-Xa, kot jo kaže AUC, je po ponavljajoči se subkutani uporabi odmerkov 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan pri blagi (očistek kreatinina 50-80 ml/min) in zmerni (očistek kreatinina 30-50 ml/min) okvari ledvic malenkostno povečana. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je AUC v stanju dinamičnega ravnovesja bistveno večja, povprečno za 65 % po večkratni subkutani uporabi odmerkov 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Hemodializa

Farmakokinetika natrijevega enoksaparinata je bila po enkratnih intravenskih odmerkih 25 i.e., 50 i.e. ali 100 i.e./kg (0,25, 0,50 ali 1,0 mg/kg) podobna kot v kontrolni populaciji, toda AUC je bila dvakrat večja kot v kontrolni populaciji.

Telesna masa

Po večkratni subkutani uporabi 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan je povprečna AUC aktivnosti anti-Xa v stanju dinamičnega ravnovesja pri debelih zdravih prostovoljcih (ITM 30-48 kg/m²) malenkostno večja kot pri nedebljih kontrolnih osebah, največja raven aktivnosti anti-Xa v plazmi pa ni povečana. Pri debelih osebah je za telesno maso korigirani očistek po subkutani uporabi manjši.

Če so uporabili odmerjanje, ki ni bilo korigirano za telesno maso, so po enkratnem subkutanem odmerku 4.000 i.e. (40 mg) ugotovili izpostavljenost anti-Xa, ki je bila pri ženskah z majhno telesno maso (< 45 kg) 52 % večja in pri moških z majhno telesno maso (< 57 kg) 27 % večja kot pri kontrolnih osebah z normalno telesno maso (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Med sočasno uporabljenim natrijevim enoksaparinatom in trombolitiki niso opazili farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Poleg antikoagulantnega učinka natrijevega enoksaparinata niso ugotovili znakov neželenih učinkov ne v 13-tedenski študiji toksičnosti subkutane uporabe 15 mg/kg/dan pri podganah in psih ne v 26-tedenskih študiji toksičnosti subkutane in intravenske uporabe 10 mg/kg/dan pri podganah in opicah.

Natrijev enoksaparinat v testiranjih *in vitro* (vključno z Amesovim testom in testom naprednih mutacij na mišjih limfomskih celicah) ni pokazal mutagenosti; prav tako na podlagi *in vitro* testa kromosomskih aberacij človeških limfocitov ter *in vitro* testa kromosomskih aberacij na podganjem kostnem mozgu ni pokazal klastogenosti.

Študije odmerkov do 30 mg/kg/dan natrijevega enoksaparinata, izvedene pri brejih podganah in kuncih, niso pokazale teratogenih učinkov ali fetotoksičnosti. Ugotovljeno je bilo, da natrijev enoksaparinat v subkutanih odmerkih do 20 mg/kg/dan ne vpliva na plodnost ali sposobnost razmnoževanja podganjih samcev in samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Subkutano injiciranje

Zdravila Inhixa ne smete mešati z drugimi zdravili.

Intravensko (bolusno) injiciranje – samo za indikacijo akutni STEMI

Natrijev enoksaparin lahko varno dovajamo z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, ali 5 % glukozo v vodi za injiciranje (glejte poglavje 4.2).

6.3 Rok uporabnosti

Napolnjena injekcijska brizga

3 leti

Zdravilo, razredčeno z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje ali 5-odstotno glukozo v vodi za injiciranje

8 ur

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,4 ml raztopine v:

- injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutila in z rumenim polipropilenskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z napravo za preprečevanje vboda po injiciranju ali ročni ščitnik igle; ali
- injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutila in z belym polikarbonatskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z UltraSafe Passive napravo za preprečevanje vboda po injiciranju.

Pakiranje po:

- 2, 5, 6, 10, 20, 30 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 in 90 napolnjenih injekcijskih brizg s pripomočkom za zaščito igle
- 2, 6, 10, 20 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle
- 2 in 6 napolnjenih injekcijskih brizg s UltraSafe Passive pripomočkom za zaščito igle

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

NAVODILA ZA UPORABO: NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo brez pripomočka za zaščito igle

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).

- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

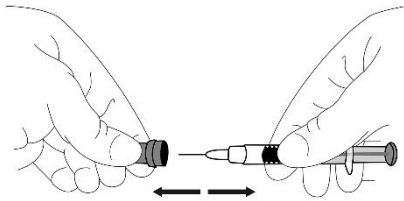
Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

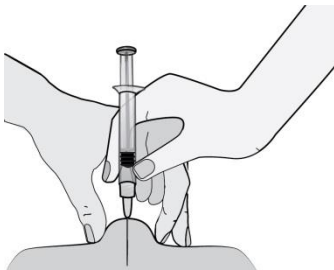


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnite bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.
- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven.



Podplutbe preprečite tako, da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno brizgo s pripomočkom za zaščito igle

Vaša napolnjena injekcijska igla je opremljena s pripomočkom za zaščito igle, ki služi za zaščito pred vbodom z iglo.

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

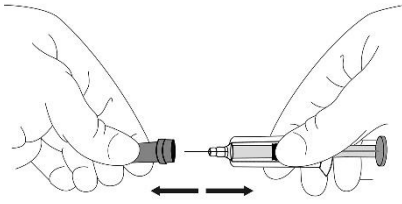
Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavrzite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

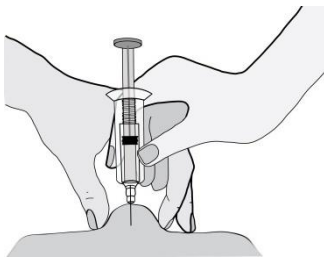


Pred injiciranjem ne pritisnite na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

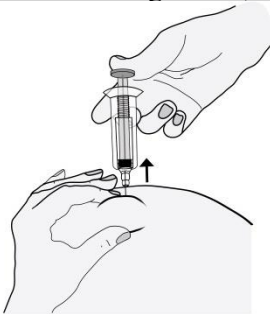
Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnite bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

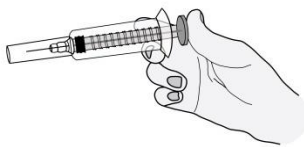
- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven. Ne prenehajte pritiskati na bat!



Podplutbe preprečite, tako da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Močno stisnite bat. Varovalo konice, ki je v obliki plastičnega valja, bo avtomatsko zdrsnilo na konico in jo v celoti pokrilo.

"CLICK"



- 11) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko iglo z UltraSafe Passive pripomočkom za zaščito igle

Vaša napolnjena injekcijska igla je opremljena s UltraSafe Passive pripomočkom za zaščito igle, ki služi za zaščito pred vbodom z iglo.

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

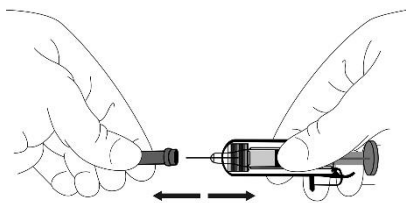
Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

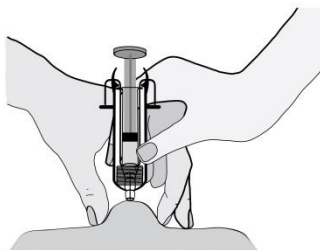


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

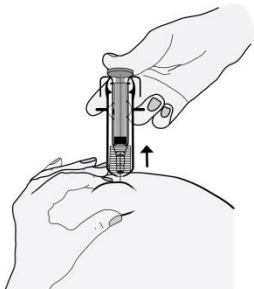
Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnete bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven. Ne prenehajte pritiskati na bat!



Podplutbe preprečite, tako da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Izpustite bat in pustite, da se brizga pomakne navzor, dokler celotna igla ni pokrita in se ne zaskoči.



- 11) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno brizgo z ročno aktiviranim pripomočkom za zaščito igle. Vaša napolnjena injekcijska igla je opremljena z ročno aktiviranim pripomočkom za zaščito igle, ki služi za zaščito pred vbodom z iglo.

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

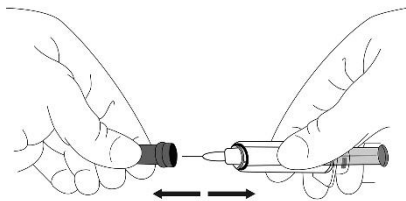
- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena

za uporabo.

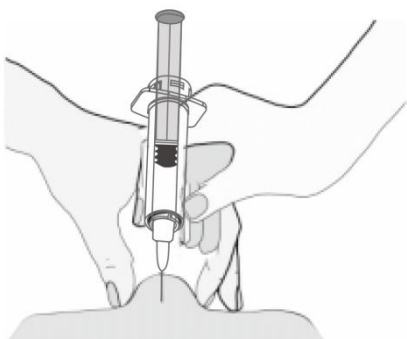


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primete z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnete očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primete, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnete bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

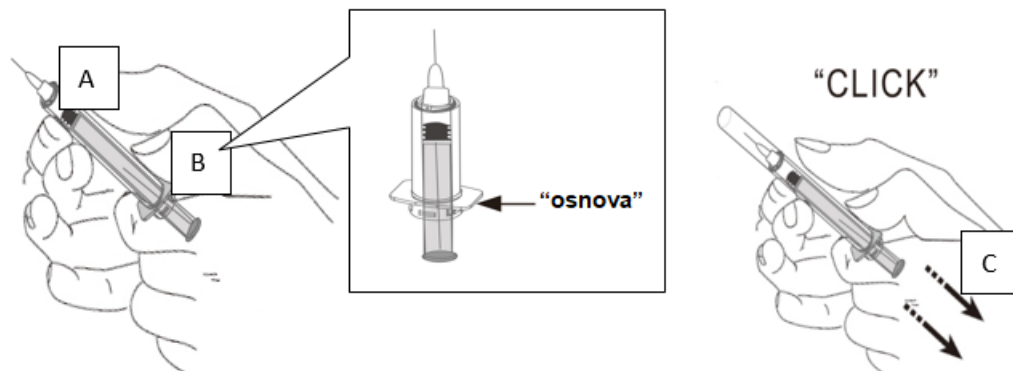
- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven. Ne prenehajte pritiskati na bat!



Podplutbe preprečite, tako da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Z eno roko trdno držite cev brizge (A). Z drugo roko primete podlago, "krila" brizge (B) in povlecite

podlago, dokler ne zaslišite klika (C). Zdaj je uporabljena igla popolnoma zaščitena.



- 11)** Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, ga odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15/09/2016

Datum zadnjega podaljšanja: 26/08/2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Inhixa 6.000 i.e. (60 mg)/ 0,6 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

10.000 i.e./ml (100 mg/ml) raztopina za injiciranje

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6.000 i.e. aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata (to ustreza 60 mg) v 0,6 ml vode za injekcije.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Natrijev enoksaparinat je biološka snov, dobljena z alkalno depolimerizacijo heparinovega benzilestra, pridobljenega iz črevesne sluznice svinj.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (injekcija)
Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Inhixa je indicirano pri odraslih za:

- Profilakso venske trombembolične bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem, zlasti po ortopedskih ali splošnih operacijah, vključno z operacijami zaradi raka.
 - Profilakso venske trombembolične bolezni pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo (npr. z akutnim srčnim popuščanjem, respiratorno insuficienco, hudimi okužbami ali revmatskimi boleznimi) in zmanjšano mobilnostjo, ki imajo povečano tveganje za vensko trombembolijo.
 - Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE), razen PE, ki bo verjetno zahtevala trombolitično zdravljenje ali operacijo.
 - Podaljšano zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njunega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom.
 - Preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.
- Akutni koronarni sindrom:
- Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST (NSTEMI) v kombinaciji s peroralno acetilsalicilno kislino.
 - Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST (STEMI), vključno z bolniki, ki bodo zdravljeni konzervativno ali s poznejšo perkutano koronarno intervencijo (PKI).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Profilaksa venske trombembolične bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem

Tveganje za tromboembolijo je mogoče pri posameznem bolniku oceniti z validiranim modelom stratifikacije tveganja.

Za bolnike z zmernim tveganjem za tromboembolijo je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 2.000 i.e. (20 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji. Dokazano je, da je predoperacijska uvedba (2 uri pred operacijo) 2.000 i.e. natrijevega enoksaparinata (20 mg) pri operacijah z zmernim tveganjem učinkovita in varna.

Pri bolnikih z zmernim tveganjem je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinom nadaljevati vsaj še 7 do 10 dni, ne glede na stanje okrevanja (npr. mobilnost). S profilakso je treba nadaljevati, dokler bolnikova mobilnost ni več bistveno zmanjšana.

Če ima bolnik veliko tveganje za tromboembolijo, je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji; uporaba naj se po možnosti začne 12 ur pred operacijo. Če obstaja potreba po uvedbi profilakse z natrijevim enoksaparinom več kot 12 ur pred operacijo (npr. bolniki z velikim tveganjem, ki čakajo na odloženo ortopedsko operacijo), je treba zadnjo injekcijo dati najpozneje 12 ur pred operacijo in uporabo znova začeti 12 ur po operaciji.

- Pri bolnikih z večjo ortopedsko operacijo je priporočljiva podaljšana tromboprofilaksa do 5 tednov.
- Pri bolnikih z velikim tveganjem za vensko tromboembolijo (VTE) s trebušno ali medenično operacijo zaradi raka je priporočljiva podaljšana tromboprofilaksa do 4 tedne.

Profilaksa venske tromboembolije pri nekirurških bolnikih

Priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata je 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji. Zdravljenje z natrijevim enoksaparinom se predpiše za vsaj 6 do 14 dni, ne glede na stanje okrevanja (npr. mobilnost). Korist zdravljenja, daljšega od 14 dni, ni ugotovljena.

Zdravljenje GVT in PE

Natrijev enoksaparinat je mogoče uporabiti v subkutani injekciji 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan ali v dveh injekcijah po 100 i.e./kg (1 mg/kg) na dan.

Shemo mora zdravnik izbrati na podlagi ocene posameznega bolnika, vključno z ovrednotenjem tveganja za tromboembolijo in tveganja za krvavitev. Pri bolnikih brez zapletov, z majhnim tveganjem za ponovitev VTE je priporočljivo uporabiti odmerni shemo 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan. Pri vseh drugih bolnikih, npr. debelih bolnikih, bolnikih s simptomatsko PE, rakom, ponovno VTE ali proksimalno trombozo (vena iliaca), je priporočljivo uporabiti odmerni shemo 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan.

Zdravljenje z natrijevim enoksaparinom se predpiše za povprečno 10 dni. Ko je ustrezno, je treba uvesti peroralne antikoagulate (glejte "Prehod med natrijevim enoksaparinom in peroralnimi antikoagulanti" na koncu poglavja 4.2).

Pri podaljšanem zdravljenju globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanju njenega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom morajo zdravniki previdno oceniti tveganje za tromboembolijo in tveganje za krvavitev pri posameznem bolniku.

Priporočeni odmerek je 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan v subkutani injekciji v obdobju 5 do 10 dni, nato pa 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano v obdobju do 6 mesecev. Po 6 mesecih antikoagulantnega zdravljenja je potrebno ponovno oceniti njegove koristi.

Preprečevanje nastanka krvnih strdkov med hemodializo

Priporočeni odmerek je 100 i.e./kg (1 mg/kg) natrijevega enoksaparinata.

Bolnikom, ki imajo veliko tveganje za krvavitev, je treba odmerek zmanjšati na 50 i.e./kg (0,5 mg/kg) v primeru dvojnega žilnega dostopa ali na 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) v primeru enojnega žilnega dostopa.

Med hemodializo je treba natrijev enoksaparinat vbrizgati v arterijsko linijo sistema, in sicer na začetku dializiranja. Učinek tega odmerka po navadi zadošča za 4-urno dializo, a če se pojavijo fibrinski obročki,

npr. po dializi, ki je daljša kot po navadi, je mogoče dati dodaten odmerek od 50 do 100 i.e./kg (0,5 do 1 mg/kg).

Podatkov o bolnikih, ki bi uporabljali natrijev enoksaparinat za profilakso ali zdravljenje in med hemodializami, ni.

Akutni koronarni sindrom: Zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI ter zdravljenje akutnega STEMI

Za zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur v subkutani injekciji, dani v kombinaciji z antiagregacijskim zdravljenjem. Zdravljenje mora trajati vsaj 2 dni, nadaljevati ga je treba do klinične stabilizacije. Običajno traja zdravljenje od 2 do 8 dni.

Acetilsalicilna kislina je priporočljiva za vse bolnike brez kontraindikacij, in sicer v začetnem peroralnem polnilnem odmerku od 150 do 300 mg (pri bolnikih, ki še niso prejeli acetilsalicilne kisline) in v vzdrževalnem odmerku od 75 do 325 mg/dan dolgoročno, ne glede na strategijo zdravljenja.

Za zdravljenje akutnega STEMI je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata enkratno intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg) in 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano, nato pa 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur (največ 10.000 i.e. (100 mg) za vsakega od prvih dveh subkutanih odmerkov). Sočasno je treba uporabiti ustrezno antiagregacijsko zdravljenje, na primer peroralno acetilsalicilno kislino (od 75 do 325 mg enkrat na dan), če ni kontraindicirano. Priporočeno trajanje zdravljenja je 8 dni ali do odpusta iz bolnišnice, kar od tega je prej. Kadar je natrijev enoksaparinat uporabljen s trombolitikom (specifičnim ali nespecifičnim za fibrin), ga je treba dati v obdobju od 15 minut pred do 30 minut po začetku fibrinolitičnega zdravljenja.

- Za odmerke pri bolnikih, starih ≥ 75 let, glejte odstavek "Starejše osebe".
- Če je bil pri bolnikih, zdravljenih s PKI, zadnji subkutani odmerek natrijevega enoksaparinata uporabljen manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, dodatno dajanje ni potrebno. Če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem, je treba dati intravenski bolus 30 i.e./kg (0,3 mg/kg) natrijevega enoksaparinata.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega enoksaparinata pri pediatrični populaciji nista bili dokazani.

Starejše osebe

Starejšim bolnikom odmerka ni treba zmanjšati za nobeno indikacijo razen za STEMI; izjema so bolniki, ki imajo okvarjeno delovanje ledvic (glejte spodaj "Okvara ledvic" in poglavje 4.4).

Za zdravljenje akutnega STEMI pri starejših bolnikih, starih ≥ 75 let, se ne sme uporabiti začetnega intravenskega bolusa. Odmerjanje začnite s 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) subkutano na 12 ur (največ 7.500 i.e. (75 mg) za vsakega od prvih dveh subkutanih odmerkov, nato pa 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) subkutano za preostale odmerke). Za odmerke pri starejših bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic glejte "Okvara ledvic", spodaj, in poglavje 4.4.

Okvara jeter

Podatkov o bolnikih z okvaro jeter je malo (glejte poglavji 5.1 in 5.2), zato je pri takšnih bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Huda okvara ledvic

Natrijev enoksaparinat ni priporočljiv za bolnike s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), ker za to populacijo ni dovolj podatkov o drugih uporabah razen za preprečevanje nastanka krvnih strdkov pri zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Preglednica za odmerke pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15-30 ml/min):

<u>Indikacija</u>	<u>Odmerna shema</u>
Profilaksa venske trombembolične bolezni	2.000 i.e. (20 mg) subkutano enkrat na dan
Zdravljenje GVT in PE	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Zdravljenje akutnega STEMI (bolniki, mlajši od 75 let)	1 x intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg) in obenem 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano, nato 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano na 24 ur
Zdravljenje akutnega STEMI (bolniki, starejši od 75 let)	Brez začetnega intravenskega bolusa 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano, nato 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano na 24 ur

Priporočene prilagoditve odmerkov ne veljajo, če je indikacija hemodializa.

Zmerna in blaga okvara ledvic

Čeprav pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina 30-50 ml/min) ali blago (očistek kreatinina 50-80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi, je priporočljivo natančno klinično spremljanje.

Način uporabe

Zdravilo Inhixa ni indicirano za intramuskularno uporabo in ga ne smete dajati po tej poti.

Za profilakso venske trombembolične bolezni po operaciji, za zdravljenje GVT in PE, za podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom, ter za zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI je treba natrijev enoksaparinat injicirati subkutano.

Zdravljenje akutnega STEMI je treba začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.

Za preprečevanje nastanka strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo se daje skozi arterijsko linijo v dializni obtok.

Napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo je pripravljena za takojšnjo uporabo.

Pri uporabi ampul ali večodmernih vial je za odvzem ustrezne količine zdravila priporočljivo uporabiti tuberkulinsko ali drugo enakovredno brizgo.

Postopek subkutanega injiciranja:

Zaželeno je, da bolnik med injiciranjem leži. Natrijev enoksaparinat se daje z globoko subkutano injekcijo.

Pri uporabi napolnjene injekcijske brizge iz nje pred injiciranjem ne smete poskušati odstraniti zračnega mehurčka, da ne pride do izgube zdravila. Če potrebna količina zdravila za injiciranje zahteva prilagoditev glede na bolnikovo telesno maso, uporabite graduirano napolnjeno injekcijsko brizgo, s katero boste potrebno količino dosegli tako, da boste pred injiciranjem zavrgli odvečno količino. Ne pozabite, da v nekaterih primerih zaradi graduacije na brizgi ni mogoče nastaviti točnega odmerka; v takšnem primeru je treba količino zaokrožiti na najbližjo graduacijo.

Injicirati je treba izmenjaje v levi in desni anterolateralni ali posterolateralni del trebušne stene.

Celotno dolžino igle navpično zabodite v kožno gubo, ki jo nežno držite med palcem in kazalcem. Kožne gube ne smete izpustiti, dokler injiciranje ni končano. Mesta injiciranja po injiciranju ne drgnite.

Opomba za napolnjene injekcijske brizge, opremljene z avtomatskim varnostnim sistemom: Varnostni sistem se sproži na koncu injiciranja (glejte navodila v poglavju 6.6).

V primeru samoinjiciranja je treba bolniku naročiti, naj upošteva navodila v navodilu za uporabo, priloženem v pakiranju zdravila.

Intravensko (bolusno) injiciranje (samo za indikacijo akutni STEMI)

Zdravljenje akutnega STEMI je treba začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.

Za intravensko injiciranje je mogoče uporabiti ali večodmerno vialo ali napolnjeno injekcijsko brizgo. Natrijev enoksaparinat je treba dati po intravenski liniji. Ne smete ga mešati ali uporabiti sočasno z drugimi zdravili. Da boste preprečili možno mešanje natrijevega enoksaparinata z drugimi zdravili, morate intravenski dostop sprati z zadostno količino 9 mg/ml (0,9%) natrijevega klorida ali 5 % glukoze v vodi za injiciranje, in sicer pred dajanjem intravenskega bolusa natrijevega enoksaparinata in po njem, da boste nastavek očistili zdravila. Natrijev enoksaparinat lahko varno daste z normalno raztopino natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9 %) ali 5 % glukozo v vodi za injiciranje.

Začetni bolus 3.000 i.e. (30 mg)

Za injiciranje začetnega bolusa 3.000 i.e. (30 mg) natrijevega enoksaparinata z graduirano napolnjeno injekcijsko brizgo je treba iztisniti odvečno količino, tako da bo v brizgi ostalo le 3.000 i.e. (30 mg). Odmerek 3.000 i.e. (30 mg) lahko potem neposredno injicirate v intravensko linijo.

Dodaten bolus za PKI, če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem

Bolniki, zdravljeni s PKI, morajo dobiti dodaten intravenski odmerek 30 i.e./kg (0,3 mg/kg), če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Da bi zagotovili točnost majhnih injiciranih količin, je zdravilo priporočljivo razredčiti na 300 i.e./ml (3 mg/ml).

Za pripravo raztopine 300 i.e./ml (3 mg/ml) z uporabo napolnjene injekcijske brizge s 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata je priporočljivo uporabiti 50-ml infuzijsko vrečko (tj. z uporabo raztopine natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9 %) ali 5 % glukoze v vodi za injiciranje) takole: Iz infuzijske vrečke z brizgo odvzemite 30 ml in to tekočino zavržite. Injicirajte celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge s 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata v 20 ml, ki so preostali v vrečki. Vsebinsko vrečke obzirno premešajte. Z brizgo, s katero boste zdravilo injicirali v intravensko linijo, vzemite iz vrečke potrebno količino razredčene raztopine.

Ko je razredčenje končano, lahko količino, ki jo je treba injicirati, izračunate po formuli [količina razredčene raztopine (ml) = bolnikova telesna masa (kg) x 0,1], ali uporabite spodnjo preglednico. Raztopino je priporočljivo pripraviti tik pred uporabo.

Količina, ki jo je treba injicirati v intravensko linijo po dokončanem razredčenju na koncentracijo 300 i.e. (3 mg)/ml.

Telesna masa	Potrebni odmerek: 30 i.e./kg (0,3 mg/kg)		Količina, ki jo je treba injicirati, če je razredčenje opravljeno na končno koncentracijo 300 i.e. (3 mg) / ml
[kg]	i.e.	[mg]	[ml]
45	1.350	13,5	4,5
50	1.500	15	5
55	1.650	16,5	5,5
60	1.800	18	6
65	1.950	19,5	6,5
70	2.100	21	7
75	2.250	22,5	7,5
80	2.400	24	8
85	2.550	25,5	8,5
90	2.700	27	9
95	2.850	28,5	9,5
100	3.000	30	10
105	3.150	31,5	10,5
110	3.300	33	11
115	3.450	34,5	11,5
120	3.600	36	12
125	3.750	37,5	12,5
130	3.900	39	13
135	4.050	40,5	13,5
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

Injiciranje v arterijsko linijo

Skozi arterijsko linijo se zdravilo v dializni obtok aplicira za preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in peroralnimi antikoagulantmi

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in antagonisti vitamina K (VKA – Vitamin K Antagonists)

Za nadzor nad učinkom VKA je treba poostriti klinični nadzor in laboratorijske preiskave (protrombinski čas, izražen kot internacionalno normalizirano razmerje [INR]).

Ker je potreben določen čas, preden VKA doseže svoj največji učinek, je treba uporabo natrijevega enoksaparinata nadaljevati v stalnem odmerku, dokler je potrebno, da bi vrednost INR v dveh zaporednih testiranjih ohranili znotraj želenega terapevtskega območja za konkretno indikacijo. Bolnikom, ki trenutno prejemajo VKA, je treba VKA ukiniti in jim prvi odmerek natrijevega enoksaparinata dati, ko se vrednost INR zniža pod terapevtsko območje.

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in neposrednimi peroralnimi antikoagulantmi (DOAC – Direct Oral Anticoagulants)

Bolnikom, ki trenutno prejemajo natrijev enoksaparinat, slednjega ukinite in uvedite DOAC od 0 do 2 uri pred časom, ko bi bil na vrsti naslednji redni odmerek natrijevega enoksaparinata (v skladu z navodili za uporabo DOAC).

Bolnikom, ki trenutno prejemajo DOAC, je treba dati prvi odmerek natrijevega enoksaparinata ob času, ko bi bil na vrsti naslednji odmerek DOAC.

Uporaba v primeru spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulantno zdravljenje v okviru epiduralne ali spinalne anestezije/analgezije ali lumbalne punkcije, je zaradi tveganja za nevraksialne hematome priporočljiv skrben nevrološki nadzor (glejte poglavje 4.4).

- *V odmerkih, ki se uporabljajo za profilakso*

Med zadnjo injekcijo natrijevega enoksaparinata v profilaktičnih odmerkih in vstavitvijo igle ali katetra mora miniti vsaj 12 ur brez punkcij.

V primeru kontinuiranih tehnik je potreben podoben odlog vsaj 12 ur pred odstranitvijo katetra. Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min pride v poštev podvojitev časa do punkcije/namestitve ali odstranitve katetra na vsaj 24 ur.

Dvourni predoperacijski uvedba 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata ni združljiva z nevraksialno anestezijo.

- *V odmerkih, ki se uporabljajo za zdravljenje*

Med zadnjo injekcijo natrijevega enoksaparinata v kurativnih odmerkih in vstavitvijo igle ali katetra mora miniti vsaj 24 ur brez punkcij (glejte tudi poglavje 4.3).

V primeru kontinuiranih tehnik je potreben podoben odlog 24 ur pred odstranitvijo katetra. Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min pride v poštev podvojitev časa do punkcije/namestitve ali odstranitve katetra na vsaj 48 ur.

Bolniki, ki prejemajo odmerke dvakrat na dan (tj. 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) dvakrat na dan ali 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan), morajo izpustiti drugi odmerek natrijevega enoksaparinata, da se zagotovi zadosten presledek med namestitvijo ali odstranitvijo katetra.

Ob teh časih so koncentracije anti-Xa še zaznavne in takšni odlogi niso zagotovilo, da se ne bo pojavil nevraksialni hematoma.

Prav tako ne uporabljajte natrijevega enoksaparinata, dokler ne minejo vsaj 4 ure po spinalni/epiduralni punkciji ali odstranitvi katetra. Odlog mora temeljiti na oceni koristi in tveganja, ki vključuje tako tveganje za trombozo kot tveganje za krvavitev, upošteva poseg in bolnikove dejavnike tveganja.

4.3 Kontraindikacije

Natrijev enoksaparinat je kontraindiciran pri bolnikih s:

- Preobčutljivostjo za natrijev enoksaparinat, heparin ali njegove derivate, vključno z nizkomolekularnimi heparini (NMH), ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Anamnezo imunske, s heparinom izzvane trombocitopenije (HIT) v zadnjih 100 dneh ali prisotnost protiteles v obtoku (glejte tudi poglavje 4.4).
- Aktivno, klinično pomembno krvavitvijo in stanji, povezani z velikim tveganjem za krvavitev, vključno z nedavno hemoragično možgansko kapjo, gastrointestinalno razjedo, prisotnostjo maligne novotvorbe z velikim tveganjem za krvavitev, nedavno operacijo na možganih, hrbtnem mozgu ali

očeh, znanimi varicami požiralnika ali sumom nanje, arteriovenskimi malformacijami, žilnimi anevrizmami ali pomembnimi intraspinalnimi ali intracerebralnimi žilnimi nepravilnostmi.

- Spinalno ali epiduralno anestezijo ali lokoregionalno anestezijo v primeru uporabe natrijevega enoksaparinata v predhodnih 24 urah (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

NMH so biološka zdravila. Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošno

Natrijevega enoksaparinata ni mogoče uporabljati medsebojno zamenljivo (enota za enoto) z drugimi NMH. Ta zdravila se med seboj razlikujejo po postopku izdelave, molekulski masi, specifični aktivnosti anti-Xa in anti-IIa, enotah, odmerkih ter klinični učinkovitosti in varnosti. Posledica tega so razlike v farmakokinetiki in spremljajočih bioloških učinkih (npr. antitrombinsko delovanje in medsebojno delovanje s trombociti). Zato sta potrebni posebna pozornost in upoštevanje navodil za uporabo, specifičnih za vsako lastniško zdravilo.

Anamneza HIT (> 100 dni)

Uporaba natrijevega enoksaparinata je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo v anamnezi imunsko HIT v zadnjih 100 dneh, ali imajo protitelesa v obtoku (glejte poglavje 4.3). Protitelesa v obtoku lahko ostanejo prisotna več let.

Natrijev enoksaparinat je treba skrajno previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo (> 100 dni) heparinsko izzvane trombocitopenije brez protiteles v obtoku. Odločitev za uporabo natrijevega enoksaparinata sme biti v takšnem primeru narejena le po natančni oceni koristi in tveganja ter po razmisleku o drugih, neheparinskih možnostih zdravljenja (npr. natrijev danaparoid ali lepirudin).

Nadziranje števila trombocitov

Pri bolnikih z rakom in s številom trombocitov pod 80 G/L je treba primernost uporabe antikoagulantnega zdravljenja presoditi za vsak primer posebej, priporočljivo pa je tudi natančno spremljanje.

Tudi pri NMH obstaja tveganje za HIT, posredovano s protitelesi. Če se trombocitopenija pojavi, se to po navadi zgodi med 5. in 21. dnem po začetku zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom.

Tveganje za HIT je večje pri bolnikih po operaciji in predvsem po operacijah na srcu ter pri onkoloških bolnikih.

Zato je pred začetkom zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom in redno med zdravljenjem priporočljivo kontrolirati število trombocitov.

V primeru kliničnih simptomov, ki nakazujejo HIT (kakrašen koli nov pojav arterijske in/ali venske tromboembolije, kakrašna koli boleča kožna sprememba na mestu injiciranja, kakrašna koli alergijska ali anafilaktoidna reakcija na zdravljenje), je treba kontrolirati število trombocitov. Bolniki se morajo zavedati, da se lahko pojavijo takšni simptomi, in vedeti, da morajo v takšnem primeru obvestiti svojega splošnega zdravnika.

Če se pojavi potrjeno občutno zmanjšanje števila trombocitov (30 do 50 % začetnega števila), je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nemudoma prekiniti in bolnik mora preiti na drugo, neheparinsko antikoagulantno zdravljenje.

Krvavitev

Tako kot pri drugih antikoagulantih se lahko kjer koli v telesu pojavi krvavitev. Če se pojavi krvavitev, je treba ugotoviti njen vir in uvesti ustrezno zdravljenje.

Tako kot druge antikoagulate je treba tudi natrijev enoksaparinat previdno uporabljati pri stanjih, povezanih z večjo možnostjo za krvavitve; takšna so npr.:

- okvarjena hemostaza,
- anamneza peptične razjede,
- nedavna ishemična možganska kap,
- huda arterijska hipertenzija,
- nedavna diabetična retinopatija,
- nevrološka ali oftalmološka operacija,
- sočasna uporaba zdravil, ki poslabšajo hemostazo (glejte poglavje 4.5).

Laboratorijske preiskave

V odmerkih, uporabljanih za profilakso venske tromboembolije, natrijev enoksaparinat ne vpliva pomembno na čas krvavitve in preiskave celotne koagulacije krvi. Prav tako ne vpliva na agregacijo trombocitov ali vezavo fibrinogena na trombocite.

Med uporabo večjih odmerkov se lahko pojavi podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ) in aktiviranega časa strjevanja (ACT – *activated clotting time*). Podaljšanje aPTČ in ACT ne korelirata linearno z večanjem antitrombotičnega delovanja natrijevega enoksaparinata, zato sta neprimerna in nezanesljiva za spremljanje njegovega delovanja.

Spinalna/epiduralna anestezija ali lumbalna punkcija

Spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije se ne sme opraviti v 24 urah po uporabi terapevtskih odmerkov natrijevega enoksaparinata (glejte poglavje 4.3).

Med sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in spinalne/epiduralne anestezije ali spinalne punkcije so bili opisani nevraksialni hematomi, ki so povzročili dolgotrajno ali trajno paralizo. Ti učinki se redko pojavijo med uporabo natrijevega enoksaparinata v odmerku do 4.000 i.e. (40 mg) na dan ali manj.

Tveganje za te učinke je večje v primeru pooperacijske uporabe stalnih epiduralnih katetrov, med sočasno uporabo dodatnih zdravil, ki vplivajo na hemostazo, npr. nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), v primeru travmatske ali ponavljajoče se epiduralne ali spinalne punkcije, ali pri bolnikih z anamnezo spinalne operacije ali spinalno deformacijo.

Da bi zmanjšali tveganje za krvavitve, povezano s sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in epiduralne oz. spinalne anestezije/analgezije ali spinalne punkcije, je treba upoštevati farmakokinetične značilnosti natrijevega enoksaparinata (glejte poglavje 5.2). Namestitev ali odstranitev epiduralnega katetra oz. lumbalno punkcijo je najbolje izvesti, ko je antikoagulantni učinek natrijevega enoksaparinata majhen, toda natančen čas, ko je dosežen dovolj majhen antikoagulantni učinek pri posameznem bolniku, ni znan. Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min je potreben dodaten preudarek, ker je odstranjevanje natrijevega enoksaparinata dolgotrajnejše (glejte poglavje 4.2).

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulantno zdravljenje v primeru epiduralne/spinalne anestezije/analgezije ali lumbalne punkcije, sta potrebna skrajna pozornost in pogost nadzor, da bi odkrili znake in simptome nevrološke okvare, npr. bolečino v srednji črti hrbta, senzorične ali motorične izpade (omrtvičenost ali šibkost spodnjih udov) ter moteno delovanje črevesa in/ali sečnega mehurja. Bolnikom naročite, da morajo nemudoma povedati, če občutijo katerega od omenjenih znakov ali simptomov. Če obstaja sum na znake ali simptome spinalnega hematoma, je treba začeti nujno diagnostiko in zdravljenje, vključno z dekompresijo hrbtenjače, čeprav takšno zdravljenje morda ne bo preprečilo ali odpravilo nevroloških posledic.

Nekroza kože/kožni vaskulitis

Med uporabo NMH sta bila opisana nekroza kože in kožni vaskulitis; če se pojavi kateri od njiju, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti.

Postopki za perkutano koronarno revaskularizacijo

Za zmanjšanje nevarnost krvavitve po žilnih posegih med zdravljenjem nestabilne angine pectoris, NSTEMI in akutnega STEMI, se morate natanko držati priporočenih presledkov med injiciranjem odmerkov natrijevega enoksaparinata. Po PKI je pomembno doseči hemostazo na mestu punkcije. Če uporabite zaporni pripomoček, lahko ovojnico odstranite nemudoma. Če uporabite ročno kompresijo, morate ovojnico odstraniti 6 ur po zadnji intravenski/subkutani injekciji natrijevega enoksaparinata. Če naj se zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nadaljuje, se naslednjega predvidenega odmerka ne sme uporabiti prej kot 6 do 8 ur po odstranitvi ovojnice. Mesto posega je treba opazovati, da bi odkrili znake krvavitve ali nastanka hematoma.

Akutni infekcijski endokarditis

Uporaba heparina pri bolnikih z akutnim infekcijskim endokarditisom po navadi ni priporočljiva zaradi tveganja za možgansko krvavitev. Če je takšna uporaba popolnoma nujna, se je zanjo treba odločiti le po skrbni individualni oceni koristi in tveganja.

Mehanične protetične srčne zaklopke

Uporaba natrijevega enoksaparinata ni ustrezno raziskana za tromboprofilakso pri bolnikih z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami. Pri bolnikih z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so za tromboprofilakso dobivali natrijev enoksaparinat, so bili opisani posamezni primeri tromboze na protetični srčni zaklopki. Možnost za oceno teh primerov omejujejo moteči dejavniki, med drugim osnovna bolezen in nezadostni klinični podatki. V nekaterih takšnih primerih je šlo za nosečnice, pri katerih je tromboza povzročila smrt matere in ploda.

Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami

Uporaba natrijevega enoksaparinata za tromboprofilakso pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami ni ustrezno raziskana. V klinični študiji nosečnic z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so dobivale natrijev enoksaparinat (100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan) za zmanjšanje tveganja za trombembolijo, so se pri 2 od 8 žensk pojavili krvni strdki, ki so povzročili zamašitev zaklopke ter smrt matere in ploda. Po prihodu zdravila na trg so bili opisani posamezni primeri tromboze zaklopke pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so za tromboprofilakso dobivale natrijev enoksaparinat. Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami imajo lahko večje tveganje za trombembolijo.

Starejše osebe

Pri starejših v območju profilaktičnih odmerkov niso opazili večje nagnjenosti h krvavitvam. V območju terapevtskih odmerkov pa lahko starejše bolnike (zlasti bolnike, stare osemdeset let in več) bolj ogrožajo krvavitveni zapleti. Priporočljiv je skrben klinični nadzor in pri bolnikih, starejših od 75 let, zdravljenih zaradi STEMI, pride v poštev zmanjšanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

Bolniki z okvaro ledvic so bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu in to povečuje tveganje za krvavitve. Pri teh bolnikih je priporočljiv natančen klinični nadzor in v poštev pride biološko spremljanje z meritvijo aktivnosti anti-Xa (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Natrijev enoksaparinat ni priporočljiv za bolnike s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), ker za to populacijo ni dovolj podatkov o drugih uporabah razen za preprečevanje nastanka krvnih strdkov pri zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Ker so bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 15 -30 ml/min) pomembno bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu, jim je priporočljivo prilagoditi terapevtske in profilaktične odmerke (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina 30-50 ml/min) in blago (očistek kreatinina 50-80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara jeter

Natrijev enoksaparinat je treba pri bolnikih z okvaro jeter uporabljati previdno, ker imajo večjo možnost za krvavitve. Prilagajanje odmerka na podlagi nadzorovanja ravni anti-Xa je pri bolnikih s cirozo jeter nezanesljivo in ni priporočljivo (glejte poglavje 5.2).

Majhna telesna masa

Pri bolnikih z majhno telesno maso (ženskah < 45 kg in moških < 57 kg) so pri profilaktičnih odmerkih (neprilagojenih za telesno maso) opazali večjo izpostavljenost natrijevemu enoksaparinatu; to lahko poveča tveganje za krvavitve. Zato je treba te bolnike priporočljivo klinično nadzorovati (glejte poglavje 5.2).

Debeli bolniki

Debeli bolniki imajo večje tveganje za trombembolijo. Varnost in učinkovitost profilaktičnih odmerkov pri debelih bolnikih ($ITM > 30$ kg/m²) nista povsem ugotovljeni in soglasja glede prilagoditve odmerkov ni. Te bolnike je treba natančno opazovati glede znakov in simptomov trombembolij.

Hiperkaliemija

Heparini lahko zavrejo izločanje aldosterona iz nadledvičnih žlez in lahko zaradi tega povzročijo hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo, kronično odpovedjo ledvic ali obstoječo metabolično acidozo in pri uporabnikih zdravil, ki zvišujejo kalij (glejte poglavje 4.5). Bolnikom s tveganjem je treba redno kontrolirati kalij v plazmi.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Akutna generalizirana eksantemska pustuloza

V povezavi z zdravljenjem z enoksaparinom so poročali o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP) z neznano pogostostjo. Ob predpisovanju zdravila je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi ter skrbno spremljati njihove kožne reakcije. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki nakazujejo na tovrstne reakcije, je treba zdravljenje z enoksaparinom nemudoma prekiniti in razmisliti o drugih možnostih zdravljenja (kot je ustrezno).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Zdravila, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavje 4.4)

Pred začetkom zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom je priporočljivo opustiti nekatera zdravila, ki vplivajo na hemostazo, če niso strogo indicirana. Če je kombinirano zdravljenje indicirano, je priporočljivo natrijev enoksaparinat uporabljati ob natančnem kliničnem in laboratorijskem nadzoru, kot je primerno. Med takšna zdravila spadajo na primer:

- sistemski salicilati, acetilsalicilna kislina v protivnetnih odmerkih in NSAID, vključno s ketorolakom,
- drugi trombolitiki (npr. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) in antikoagulanti (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Naslednja zdravila se lahko previdno uporabijo sočasno z natrijevim enoksaparinatom:

- *Druga zdravila, ki vplivajo na hemostazo, na primer:*
 - zaviralci agregacije trombocitov, vključno z acetilsalicilno kislino v antiagregacijskih odmerkih (zaščita srca), klopidogetrel, tiklopidin in antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, ki so indicirani pri akutnem koronarnem sindromu, zaradi tveganja za krvavitve,
 - dekstran 40,
 - sistemski glukokortikoidi.
- *Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo kalija:*

Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu, je mogoče uporabiti sočasno z natrijevim enoksaparinatom ob natančnem kliničnem in laboratorijskem nadzoru (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri človeku ni dokazov, da bi enoksaparin v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti prehajal skozi placentno pregrado. O prehajanju v prvem trimesečju ni podatkov.

Študije na živalih niso pokazale znakov fetotoksičnosti ali teratogenosti (glejte poglavje 5.3). Podatki pri živalih so pokazali, da je prehajanje enoksaparina skozi placento minimalno.

Natrijev enoksaparinat naj bi med nosečnostjo uporabljali le, če zdravnik ugotovi, da je to res potrebno. Nosečnice, ki prejemajo natrijev enoksaparinat, je treba natančno nadzorovati glede znakov krvavitev ali prekomerne antikoagulacije in jih je treba opozoriti na tveganje za krvavitve. Razen tveganja, opaženega pri nosečnicah s protetičnimi srčnimi zaklopkami, podatki v celoti pri nosečnicah ne kažejo večjega tveganja za krvavitve, trombocitopenijo ali osteoporozo v primerjavi s tveganjem, zabeleženim pri nenosečih ženskah (glejte poglavje 4.4).

Če je načrtovana epiduralna anestezija, je priporočljivo pred tem prenehati zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se nespremenjeni enoksaparin pri človeku izloča v materinem mleku. Pri doječih podganah je prehajanje enoksaparina in njegovih presnovkov v mleko zelo majhno.

Peroralna absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna. Zdravilo Inhixa se lahko uporablja med obdobjem dojenja.

Plodnost

Kliničnih podatkov o plodnosti v zvezi z natrijevim enoksaparinatom ni. Študije na živalih niso pokazale učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Natrijev enoksaparinat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Natrijev enoksaparinat so ocenili pri več kot 15.000 bolnikih, ki so ga prejeli v kliničnih preskušanjih. To je obsegalo 1.776 primerov za profilakso GVT po ortopedski ali trebušni operaciji pri bolnikih s tveganjem za tromboembolične zaplete, 1.169 za profilakso GVT pri akutno bolnih nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo, 559 za zdravljenje GVT s PE ali brez nje, 1.578 za zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q ter 10.176 za zdravljenje akutnega STEMI.

Shema uporabe natrijevega enoksaparinata, uporabljene v teh kliničnih preskušanjih, so se razlikovale glede na indikacije. Za profilakso GVT po operaciji in pri akutno bolnih nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo je bil odmerek natrijevega enoksaparinata 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan. Za zdravljenje GVT s PE ali brez nje so bili bolniki, ki so prejeli natrijev enoksaparinat, zdravljeni z odmerkom 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur ali z odmerkom 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) subkutano enkrat na dan. V kliničnih študijah za zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q so bili odmerki 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur, v kliničnih preskušanjih za zdravljenje akutnega STEMI pa je bila shema natrijevega enoksaparinata 3.000 i.e. (30 mg) v intravenskem bolusu, ki mu je sledila uporaba 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur.

V kliničnih preskušanjih so bili najpogosteje zabeleženi neželeni učinki krvavitve, trombocitopenija in trombocitoza (glejte poglavje 4.4 in "Opis izbranih neželenih učinkov", spodaj).

Varnostne značilnosti enoksaparina pri podaljšanem zdravljenju GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom so podobne njegovim varnostnim značilnostim pri zdravljenju GVT in PE.

Poročali so o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP) v povezavi z zdravljenjem z enoksaparinom (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Drugi neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih in zabeleženi po prihodu zdravila na trg, so podrobno navedeni spodaj (* označuje učinke, zabeležene po prihodu zdravila na trg).

Opredelitev pogostnosti je: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: Krvavitev, hemoragična anemija*, trombocitopenija, trombocitoza

Redki: Eozinofilija*

Redki: Primeri imuno-alergijske trombocitopenije s trombozo; v nekaterih primerih se je kot zaplet tromboze pojavil infarkt organov ali ishemija udov (glejte poglavje 4.4).

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: Alergijska reakcija

Redki: Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vključno s šokom*

Bolezni živčevja

Pogosti: Glavobol*

Žilne bolezni

Redki: Spinalni hematom* (ali nevraksialni hematom). Te reakcije so povzročile različno stopnjo nevroloških okvar, vključno z dolgotrajno ali trajno paralizo (glejte poglavje 4.4).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti: Zvišanje jetrnih encimov (v glavnem transaminaz na > 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti)

Občasni: Hepatocelularna okvara jeter*

Redki: Holestatska okvara jeter*

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: Urtikarija, srbenje, eritem

Občasni: Bulozni dermatitis

Redki: Alopecija*

Redki: Kožni vaskulitis*, nekroza kože*, ki se po navadi pojavi na mestu injiciranja (pred temi pojavi so se po navadi razvili purpura ali infiltrirani in boleči eritematozni plaki).

Vozlički* na mestu injiciranja (vnetni vozlički, ki niso bili cistični skupki enoksaparina). Ti po nekaj dnevih izginejo in zdravljenja zaradi njih bi smeli prekiniti.

Neznana: Akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: Osteoporoza* po dolgotrajnem zdravljenju (več kot 3 mesece)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: Hematom na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, druge reakcije na mestu injiciranja (na primer edem, krvavitev, preobčutljivost, vnetje, masa, bolečina ali reakcija)

Občasni: Lokalno draženje, nekroza kože na mestu injiciranja

Preiskave

Redki: Hiperkaliemija* (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Vključno s hudimi krvavitvami, opisanimi pri največ 4,2 % bolnikov (kirurški bolniki). Nekateri od teh primerov so bili smrtni. Pri kirurških bolnikih so bili krvavitveni zapleti ocenjeni kot hudi: (1) če je krvavitev povzročila pomemben kliničen dogodek, ali (2) če jo je spremljalo znižanje hemoglobina za ≥ 2 g/dl ali transfuzija 2 ali več enot krvnih pripravkov. Retroperitonealne in intrakranialne krvavitve so bile vedno ocenjene kot hude.

Tako kot pri drugih antikoagulansih se krvavitev lahko pojavi v prisotnosti spremljajočih dejavnikov tveganja, npr.: organskih lezij, nagnjenih h krvavitvi, invazivnih posegov ali sočasne uporabe zdravil, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Organski sistem	Profilaksa pri kirurških bolnikih	Profilaksa pri nekirurških bolnikih	Zdravljenje bolnikov z GVT s PE ali brez nje	Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	Zdravljenje bolnikov z nestabilno angino pectoris in MI brez zobca Q	Zdravljenje bolnikov z akutnim STEMI
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Zelo pogosti:</i> Krvavitev^a <i>Redki:</i> Retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev^a	<i>Zelo pogosti:</i> Krvavitev^a <i>Občasni:</i> Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti^b:</i> Krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev^a <i>Redki:</i> Retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev^a <i>Občasni:</i> Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev

^a: npr. hematoma, ekhimozе drugje kot na mestu injiciranja, hematoma rane, hematurija, epistaksa in gastrointestinalna krvavitev.

^b: pogostost so proučevali v retrospektivni študiji pri 3526 bolnikih (glejte poglavje 5.1)

Trombocitopenija in trombocitoza (glejte poglavje 4.4 Nadziranje števila trombocitov)

Organski sistem	Profilaksa pri kirurških bolnikih	Profilaksa pri nekirurških bolnikih	Zdravljenje bolnikov z GVT s PE ali brez nje	Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	Zdravljenje bolnikov z nestabilno angino pectoris in MI brez zobca Q	Zdravljenje bolnikov z akutnim STEMI
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Zelo pogosti:</i> Trombocitoza^b <i>Pogosti:</i> Trombocitopenija	<i>Občasni:</i> Trombocitopenija	<i>Zelo pogosti:</i> Trombocitoza^b <i>Pogosti:</i> Trombocitopenija	<i>Neznani:</i> Trombocitopenija	<i>Občasni:</i> Trombocitopenija	<i>Pogosti:</i> Trombocitoza^b Trombocitopenija <i>Zelo redki:</i> Imunoalergijska trombocitopenija

^b: Povečanje števila trombocitov > 400 G/L

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega enoksaparinata pri otrocih nista bili dokazani (glejte poglavje 4.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni**

center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Naključno preveliko odmerjanje intravensko, izven telesno ali subkutano uporabljenega natrijevega enoksaparinata lahko povzroči zaplete zaradi krvavitve. Po peroralni uporabi absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna, tudi v primeru zaužitja velikih odmerkov ne.

Ukrepanje

Antikoagulantni učinek je mogoče v veliki meri nevtralizirati s počasnim intravenskim injiciranjem protamina. Odmerek protamina je odvisen od odmerka injiciranega natrijevega enoksaparinata; če je bil natrijev enoksaparinat apliciran v zadnjih 8 urah, 1 mg protamina nevtralizira antikoagulantni učinek 100 i.e./kg (1 mg) natrijevega enoksaparinata. Če je od aplikacije natrijevega enoksaparinata do uporabe protamina preteklo več kot 8 ur, ali če se izkaže, da je potreben drugi odmerek protamina, je mogoče uporabiti infuzijo 0,5 mg protamina na 100 i.e. (1 mg) natrijevega enoksaparinata. Če je od injiciranja natrijevega enoksaparinata minilo več kot 12 ur, utegne biti uporaba protamina nepotrebna. Vendar pa anti-Xa aktivnosti natrijevega enoksaparinata ni mogoče nikoli povsem nevtralizirati niti z velikimi odmerki protamina (največ okrog 60 %) (glejte informacije za predpisovanje soli protamina).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, heparinska skupina, oznaka ATC: B01A B05

Inhixa je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamični učinki

Enoksaparin je NMH s povprečno molekulsko maso približno 4.500 daltonov, pri katerem sta antitrombotično in antikoagulantno delovanje standardnega heparina ločena. Aktivna snov je natrijeva sol.

V prečiščenem sistemu *in vitro* ima natrijev enoksaparinat veliko aktivnost anti-Xa (približno 100 i.e./mg) in majhno aktivnost anti-IIa ali antitrombinsko aktivnost (približno 28 i.e./mg), z razmerjem 3,6. Te antikoagulantne učinke posreduje antitrombin III (ATIII); posledica je antitrombotično delovanje pri človeku.

Poleg enoksaparinovega delovanja anti-Xa/IIa so pri zdravih osebah, bolnikih in v nekliničnih modelih ugotovili še dodatne antitrombotične in protivnetne lastnosti enoksaparina.

Mednje spada od ATIII odvisno zavrtje drugih koagulacijskih faktorjev, npr. faktorja VIIa, indukcija sproščanja endogenega zaviralca poti tkivnega faktorja (TFPI – *Tissue Factor Pathway Inhibitor*) in zmanjšano sproščanje von Willebrandovega faktorja (vWF) iz žilnega endotelija v krvni obtok. Znano je, da ti faktorji pripomorejo k celotnemu antitrombotičnemu učinku natrijevega enoksaparinata.

Če je natrijev enoksaparinat uporabljen za profilaktično zdravljenje, nima pomembnega vpliva na aPTČ. Če je uporabljen za kurativno zdravljenje, se lahko aPTČ ob vrhu aktivnosti podaljša na 1,5- do 2,2-kratni kontrolni čas.

Klinična učinkovitost in varnost

Preprečevanje venske tromboembolične bolezni, povezane z operacijami

Podaljšana profilaksa VTE po ortopedskih operacijah

V dvojno slepi študiji podaljšane profilakse pri bolnikih z operativno zamenjavo kolka so 179 bolnikov brez venske tromboembolične bolezni, ki so bili med hospitalizacijo uvodoma zdravljeni z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano, po odpustu za 3 tedne randomizirali na shemo z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan (n = 90) ali na placebo (n = 89). Incidenca GVT je bila med podaljšano profilakso z natrijevim enoksaparinatom značilno manjša kot s placebom in zabeležili niso nobenega primera PE. Ugotovili niso tudi nobene večje krvavitve. Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Placebo enkrat na dan subkutano n (%)
Vsi zdravljeni bolniki s podaljšano profilakso	90 (100)	89 (100)
Vse VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
Vse GVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalne GVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,008		
#Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,537		

V drugi dvojno slepi študiji so 262 bolnikov brez venske tromboembolične bolezni in z operativno zamenjavo kolka, ki so bili med hospitalizacijo uvodoma zdravljeni z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano, po odpustu za 3 tedne randomizirali na shemo z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan (n = 131) ali na placebo (n = 131). Podobno kot v prvi študiji je bila incidenca VTE med podaljšano profilakso značilno manjša z natrijevim enoksaparinatom kot s placebom, in sicer tako za vse VTE (natrijev enoksaparinat 21 [16 %] in placebo 45 [34,4 %], p = 0,001) kot za GVT (natrijev enoksaparinat 8 [6,1 %] in placebo 28 [21,4 %], p = 0,001). Med natrijevim enoksaparinatom in placebom niso ugotovili razlik v večjih krvavitvah.

Podaljšana profilaksa GVT po onkoloških operacijah

Dvojno slepo multicentrično preskušanje je primerjalo štiritedensko in enotedensko shemo profilakse z natrijevim enoksaparinatom glede varnosti in učinkovitosti pri 332 bolnikih, ki so imeli opravljeno elektivno operacijo zaradi raka v trebuhu ali medeničnem predelu. Bolniki so prejeli natrijev enoksaparinat (4.000 i.e. (40 mg) subkutano) na dan od 6 do 10 dni, potem pa so bili randomizirani na prejetje natrijevega enoksaparinata ali placeba za nadaljnjih 21 dni. Med 25. in 31. dnem je bila opravljena obojestranska venografija; v primeru pojava simptomov venske tromboembolije pa je bila lahko opravljena že prej. Bolnike so spremljali tri mesece. Štiritedenska profilaksa z natrijevim enoksaparinatom po operaciji raka v trebuhu ali medeničnem predelu je v primerjavi z enotedensko profilakso z natrijevim enoksaparinatom značilno zmanjšala incidenco venografsko dokazane tromboze. Delež venskih tromboembolij na koncu dvojno slepe faze sta bila 12,0 % (n = 20) v skupini s placebom in 4,8 % (n = 8) v skupini z natrijevim enoksaparinatom, p = 0,02. Ta razlika se je ohranila tudi po treh mesecih [13,8 % v primerjavi s 5,5 % (n = 23 v primerjavi z 9), p = 0,01]. Med dvojno slepim obdobjem študije in med obdobjem spremljanja ni bilo razlik v deležih krvavitev ali drugih zapletov.

Profilaksa venske trombembolične bolezni pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo, zaradi katere je mogoče pričakovati omejeno mobilnost

V dvojno slepi, multicentrični študiji vzporednih skupin so natrijev enoksaparinat v odmerkih 2.000 i.e. (20 mg) ali 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano primerjali s placebom za profilakso GVT pri nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo med akutno boleznijo (opredeljeno kot prehojena razdalja < 10 metrov ≤ 3 dni). Študija je vključila bolnike s srčnim popuščanjem (razred III ali IV po NYHA), akutno dihalno odpovedjo ali zapleteno kronično respiratorno insuficienco oz. akutno okužbo ali akutno revmatično boleznijo, če so imeli vsaj en dejavnik tveganja za VTE (starost ≥ 75 let, rak, predhodna VTE, debelost, varikozne vene, hormonsko zdravljenje, kronično srčno popuščanje ali kronična dihalna odpoved).

Skupno sta bila v študijo vključena 1.102 bolnika in 1.073 bolnikov je bilo zdravljenih. Zdravljenje se je nadaljevalo od 6 do 14 dni (mediano trajanje 7 dni). Natrijev enoksaparinat v odmerku 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano je zmanjšal incidenco VTE značilno bolj kot placebo. Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 2.000 i.e. (20 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Natrijev enoksaparinat 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Placebo n (%)
Vsi zdravljeni nekirurški bolniki med akutno boleznijo	287 (100)	291(100)	288 (100)
Vse VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Vse GVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalne GVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venski trombembolični dogodki; obsegali so GVT, PE in smrt, za katero je bilo ocenjeno, da je posledica trombembolije * Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,0002			

Približno 3 mesece po vključitvi je ostala incidenca VTE v terapevtski skupini s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata značilno manjša kot v skupini s placebom.

Pojavljanje vseh krvavitev je bilo v skupini s placebom 8,6 %, v skupini z 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata 11,7 % in v skupini s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata 12,6 %, večjih krvavitev pa v prvi 1,1 %, v drugi 0,3 % in v tretji 1,7 %.

Zdravljenje GVT s PE ali brez nje

V multicentrični študiji vzporednih skupin so 900 bolnikov z akutno GVT spodnje okončine, s PE ali brez nje, randomizirali na bolnišnično zdravljenje (i) z natrijevim enoksaparinatom 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano, (ii) z natrijevim enoksaparinatom 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur subkutano ali (iii) z intravenskim bolusom heparina (5.000 i.e.), ki mu je sledilo stalno infundiranje (uporabljeno tako, da je bil dosežen aPTČ od 55 do 85 sekund). Skupno je bilo v študiji randomiziranih 900 bolnikov in vsi so bili zdravljeni. Vsi bolniki so prejeli tudi natrijev varfarinat (odmerek prilagojen protrombinskemu času, tako da je bilo doseženo INR od 2,0 do 3,0), z začetkom v 72 urah po uvedbi natrijevega enoksaparinata ali običajnega heparinskega zdravljenja in z nadaljevanjem 90 dni. Natrijev enoksaparinat ali običajno heparinsko zdravljenje so uporabljali najmanj 5 dni in dokler ni bilo doseženo ciljno INR natrijevega varfarinata. Obe shemi z natrijevim enoksaparinatom sta bili enakovredni običajnemu heparinskemu zdravljenju, kar zadeva zmanjšanje tveganja za ponovno vensko trombembolijo (GVT in/ali PE). Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano n (%)	Natrijev enoksaparinat 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan subkutano n (%)	Heparin - glede na aPTČ prilagojeno intravensko zdravljenje n (%)
Vsi zdravljeni bolniki z GVT, s PE ali brez nje	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Vse VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Samo GVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalne GVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venski tromboembolični dogodek (GVT in/ali PE) *95-odstotna intervala zaupanja za razliko med zdravljenji za vse VTE sta bila: - natrijev enoksaparinat enkrat na dan v primerjavi s heparinom (-3,0 do 3,5) - natrijev enoksaparinat na 12 ur v primerjavi s heparinom (-4,2 do 1,7)			

Večjih krvavitev je bilo v skupini s 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) natrijevega enoksaparinata enkrat na dan 1,7 %, v skupini s 100 i.e./kg (1 mg/kg) natrijevega enoksaparinata dvakrat na dan 1,3 % in v skupini s heparinom 2,1 %.

Podaljšano zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njunega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom

V kliničnih preskušanjih z omejenim številom bolnikov je bil delež ponovitve VTE pri bolnikih, zdravljenih z enoksaparinom enkrat ali dvakrat na dan v obdobju 3 do 6 mesecev, primerljiv z deležem pri bolnikih, zdravljenih z varfarinom.

Učinkovitost v realnih življenjskih okoliščinah je bila ocenjena pri 4451 bolnikih s simptomatsko VTE in aktivnim rakom iz večnacionalnega registra bolnikov z VTE in drugimi vrstami tromboze (RIETE). 3526 bolnikov je prejelo enoksaparin subkutano v obdobju do 6 mesecev, 925 bolnikov pa je prejelo tinzaparin ali dalteparin subkutano. Od 3526 bolnikov, ki so bili zdravljeni z enoksaparinom, je 891 bolnikov prejelo začetno zdravljenje z odmerkom 1,5 mg/kg enkrat na dan in podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev (enkrat na dan, samostojno), 1854 bolnikov je prejelo začetni odmerek 1,0 mg/kg dvakrat na dan in podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev (dvakrat na dan, samostojno), 687 bolnikov pa je prejelo začetno zdravljenje z odmerkom 1,0 mg/kg dvakrat na dan in nato odmerek 1,5 mg/kg enkrat na dan (dvakrat na dan-enkrat na dan) kot tudi podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev. Do trenutka spremembe sheme uporabe, je povprečno zdravljenje trajalo 17 dni, mediano zdravljenje pa 8 dni. Občutnih razlik glede deleža ponovitve VTE med dvema skupinama ni bilo (glejte preglednico), enoksaparin pa je ustrezal vnaprej določenemu kriteriju za neinferiornost 1,5 (HR prilagojen glede na ustrezne spremenljivke 0,817, 95-odstotni interval zaupanja: 0,499-1,336). Statistika med dvema

skupinama ni pokazala občutnih razlik v relativnem tveganju za večje (smrtonosne in nesmrtonosne) krvavitve in za vse vzroke smrti (glejte preglednico).

Preglednica. Izidi varnosti in učinkovitosti iz študije RIETECAT

Izid	Enoksaparin n = 3526	Drugi NMH n = 925	Prilagojena razmerja ogroženosti za enoksaparin/ostale NMH [95-odstotni interval zaupanja]
Ponovitev VTE	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Večja krvavitev	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Manjša krvavitev	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Splošno število smrti	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

Pregled izidov po shemah zdravljenja iz študije RIETECAT, opravljene pri bolnikih, ki so zaključili 6-mesečno zdravljenje, je na voljo spodaj:

Preglednica. 6-mesečni izidi pri bolnikih, ki so zaključili 6-mesečno zdravljenje, po shemah zdravljenja

Izid N (%) (95-odstotni interval zaupanja)	Enoksaparin, vse sheme	Enoksaparin, vse sheme					NMH, dovoljeni v EU
		Enoksaparin, enkrat na dan	Enoksaparin, dvakrat na dan	Enoksaparin, dvakrat do enkrat na dan	Enoksaparin, enkrat do dvakrat na dan	Enoksaparin, več kot en prehod	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Ponovitev VTE	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 %)
Večja krvavitev (smrtonosna in nesmrtonosna)	111 (7,8 %) (6,4 % - 9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 % - 9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 % - 12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 % - 7,3 %)	1 (7,1 %) (0 % - 22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5 % - 27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 % - 6,1 %)
Manjše klinično pomembne krvavitve	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 %)
Vsi vzroki smrti	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 %)
Smrtna pljučna embolija ali smrt zaradi krvavitve	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 %)

Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST

V veliki multicentrični študiji so 3.171 bolnikov, vključenih v akutni fazi nestabilne angine pectoris ali miokardnega infarkta brez zobca Q, randomizirali na prejetje natrijevega enoksaparinata 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur ali nefrakcioniranega heparina intravensko s prilagoditvijo glede na aPTČ. V obeh skupinah so bolniki prejeli tudi 100 do 325 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan. Bolniki so se morali zdraviti v bolnišnici najmanj 2 dni in največ 8 dni, dokler se klinično stanje ni stabiliziralo, ni bila izvedena revaskularizacija ali bolnik ni bil odpuščen iz bolnišnice. Bolnike so morali spremljati do 30 dni. Natrijev enoksaparinat je v primerjavi s heparinom značilno zmanjšal skupno incidenco angine pectoris, miokardnega infarkta in smrti, z zmanjšanjem z 19,8 na 16,6 % (relativno zmanjšanje za 16,2 %) 14. dan. To zmanjšanje skupne incidence se je ohranilo po 30 dneh (s 23,3 na 19,8 %, relativno zmanjšanje tveganja 15 %).

Značilnih razlik glede večjih krvavitev ni bilo, čeprav so bile krvavitve na mestu subkutane injekcije pogostejše.

Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST

V veliki multicentrični študiji so 20.479 bolnikov s STEMI, primernih za fibrinolitično zdravljenje, za 48 ur randomizirali ali na natrijev enoksaparinat v enkratnem intravenskem bolusu 3.000 i.e. (30 mg) ter 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano, čemur je sledilo subkutano injiciranje 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur ali na nefrakcionirani heparin intravensko glede na aPTČ. Vsi bolniki so poleg tega vsaj 30 dni dobivali tudi acetilsalicilno kislino. Odmerjanje natrijevega enoksaparinata je bilo prilagojeno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in starejših bolnikih, starih vsaj 75 let. Subkutane injekcije natrijevega enoksaparinata so dobivali do odpusta iz bolnišnice ali največ osem dni (kar od tega je bilo prej).

4.716 bolnikom so naredili perkutano koronarno intervencijo in dobili so antitrombotično podporo s slepljenim zdravilom v preskušanju. Zato je morala biti za bolnike na natrijevem enoksaparinatu PKI narejena na natrijevem enoksaparinatu (brez menjave) in po shemi, oblikovani v predhodnih študijah – tj. brez dodatnega odmerjanja, če je bila zadnja subkutana uporaba manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, in intravenski bolus 30 i.e./kg (0,3 mg/kg) natrijevega enoksaparinata, če je bila zadnja subkutana uporaba več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Natrijev enoksaparinat je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom značilno zmanjšal incidenco primarnega opazovanega dogodka, sestavljenega dogodka smrti zaradi katerega koli vzroka ali ponovnega miokardnega infarkta v prvih 30 dneh po randomizaciji [9,9 odstotka v skupini z natrijevim enoksaparinatom in 12,0 odstotkov v skupini z nefrakcioniranim heparinom] s 17-odstotnim relativnim zmanjšanjem tveganja ($p < 0,001$).

Koristi zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom, ki so se kazale s številnimi izidi učinkovitosti, so se pojavile po 48 urah: ob tem času je bilo relativno tveganje za ponovni miokardni infarkt 35 odstotkov manjše kot z nefrakcioniranim heparinom ($p < 0,001$).

Ugodni učinek natrijevega enoksaparinata na primarni opazovani dogodek je bil konsistenten po vseh ključnih podskupinah, vključno s starostjo, spolom, mestom infarkta, anamnezo sladkorne bolezni, anamnezo predhodnega miokardnega infarkta, vrsto uporabljenega fibrinolitika in časom do zdravljenja z zdravilom v preskušanju.

Natrijev enoksaparinat je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom pokazal značilno terapevtsko korist pri bolnikih, ki so imeli perkutano koronarno intervencijo v 30 dneh po randomizaciji (23-odstotno relativno zmanjšanje tveganja) ali so bili zdravljeni konzervativno (15-odstotno relativno zmanjšanje tveganja, $p = 0,27$ za interakcijo).

Delež sestavljenega opazovanega dogodka smrti, ponovnega miokardnega infarkta ali intrakranialne krvavitve (mera neto klinične koristi) v 30 dneh je bil v skupini z natrijevim enoksaparinatom značilno manjši (10,1 %) kot v skupini s heparinom (12,2 %) ($p < 0,0001$), kar pomeni 17 % relativno zmanjšanje tveganja v korist zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom.

Incidenca večjih krvavitev je bila po 30 dneh v skupini z natrijevim enoksaparinatom značilno večja (2,1 %, $p < 0,0001$) kot v skupini s heparinom (1,4 %). Incidenca gastrointestinalnih krvavitev je bila v skupini z natrijevim enoksaparinatom večja (0,5 %) kot v skupini s heparinom (0,1 %), incidenca intrakranialnih krvavitev pa je bila v obeh skupinah podobna (0,8 % z natrijevim enoksaparinatom in 0,7 % s heparinom). Ugodni učinek natrijevega enoksaparinata na primarni opazovani dogodek, ugotovljen v prvih 30 dneh, se je ohranil med 12-mesečnim obdobjem spremljanja.

Okvara jeter

Glede na podatke iz literature je uporaba 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh B-C) varna in učinkovita za preprečevanje portalne venske tromboze. Zavedati pa se je treba, da imajo v literaturi objavljene študije lahko svoje omejitve. Pri bolnikih z okvaro jeter je potrebna previdnost, ker imajo ti bolniki večjo možnost za krvavitve (glejte poglavje 4.4), pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh A, B in C) pa niso izvedli formalnih študij za ugotavljanje odmerka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne značilnosti

Farmakokinetične parametre natrijevega enoksaparinata so raziskali predvsem, kar zadeva časovni potek plazemske aktivnosti anti-Xa, pa tudi aktivnosti anti-IIa, in sicer v priporočenih razponih odmerkov po enkratni in ponavljajoči se subkutani uporabi ter po enkratni intravenski uporabi. Farmakokinetična aktivnost anti-Xa in anti-IIa je bila kvantitativno določena z validiranimi amidolitičnimi metodami.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost natrijevega enoksaparinata po subkutani injekciji je na podlagi aktivnosti anti-Xa skoraj 100 %.

Uporabiti je mogoče različne odmerke in oblike ter odmerne sheme.

Povprečna največja aktivnost anti-Xa v plazmi se pojavi od 3 do 5 ur po subkutanem injiciranju in doseže po enkratni subkutani uporabi 2.000 i.e. (20 mg) približno 0,2 anti-Xa i.e./ml, po 4.000 i.e. (40 mg) približno 0,4 anti-Xa i.e./ml, po 100 i.e./kg (1 mg/kg) približno 1,0 anti-Xa i.e./ml in po 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) približno 1,3 anti-Xa i.e./ml.

Intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg), ki mu je takoj sledila subkutana uporaba 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur, je dosegel uvodno največjo raven aktivnosti anti-Xa 1,16 i.e./ml ($n = 16$) in povprečno izpostavljenost, ki je ustrezala 88 % tiste v stanju dinamičnega ravnovesja. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo drugi dan zdravljenja.

Po ponavljajoči se subkutani uporabi 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan in 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan pri zdravih prostovoljcih je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo 2. dan, povprečno razmerje izpostavljenosti pa je približno 15 % večje kot po enkratnem odmerku. Po ponavljajoči se subkutani uporabi 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo od 3. do 4. dne. Povprečna izpostavljenost je približno 65 % večja kot po enkratnem odmerku, povprečna največja raven aktivnosti anti-Xa je približno 1,2 i.e./ml in povprečna najmanjša raven okoli 0,52 i.e./ml.

Injicirana količina in koncentracija odmerka v razponu od 100 do 200 mg/ml pri zdravih prostovoljcih ne vplivata na farmakokinetične parametre.

Kaže, da je farmakokinetika natrijevega enoksaparinata v priporočenem območju odmerka linearna.

Intraindividualna in interindividualna variabilnost sta majhni. Po ponavljajoči se subkutani uporabi se zdravilo ne kopiči.

Plazemska aktivnost anti-IIa je po subkutani uporabi približno desetkrat manjša kot aktivnost anti-Xa. Povprečna največja raven aktivnosti anti-IIa se pojavi približno 3 do 4 ure po subkutanem injiciranju in doseže po večkratni uporabi 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan 0,13 i.e./ml in po uporabi 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan 0,19 i.e./ml.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata je približno 4,3 litra in je podoben volumnu krvi.

Biotransformacija

Natrijev enoksaparinat se presnovi predvsem v jetrih z desulfuracijo in/ali depolimerizacijo v vrste z manjšo molekulsko maso in veliko manjšo biološko močjo.

Izločanje

Natrijev enoksaparinat je snov z majhnim očistkom; povprečni očistek anti-Xa iz plazme po 6-urni intravenski infuziji 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) je 0,74 l/h.

Kaže, da je odstranjevanje enofazno; razpolovni čas je od 5 ur po uporabi enkratnega subkutanega odmerka do približno 7 ur po ponavljajočem se odmerjanju.

Ledvični očistek aktivnih fragmentov predstavlja okrog 10 % uporabljenega odmerka, celotno ledvično izločanje aktivnih in neaktivnih fragmentov pa 40 % odmerka.

Posebne populacije bolnikov

Starejše osebe

Na podlagi rezultatov analize populacijske farmakokinetike se kinetični profil natrijevega enoksaparinata pri starejših preiskovancih ne razlikuje od tistega pri mlajših, če je delovanje ledvic normalno. Ker pa je znano, da se delovanje ledvic s starostjo zmanjšuje, je odstranjevanje natrijevega enoksaparinata pri starejših bolnikih lahko upočasnjeno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

V raziskavi bolnikov z napredovalo cirozo, zdravljenih s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata enkrat na dan, je bila hujša okvara jeter (ocenjena s kategorijami po Child-Pughu) povezana z zmanjšanjem največje aktivnosti anti-Xa. To zmanjšanje so pripisali predvsem zmanjšanju ravni ATIII zaradi zmanjšane sinteze ATIII pri bolnikih z okvaro jeter.

Okvara ledvic

V stanju dinamičnega ravnovesja so ugotovili linearno povezanost med plazemskim očistkom anti-Xa in očistkom kreatinina, kar kaže na zmanjšan očistek natrijevega enoksaparinata pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic. Izpostavljenost anti-Xa, kot jo kaže AUC, je po ponavljajoči se subkutani uporabi odmerkov 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan pri blagi (očistek kreatinina 50-80 ml/min) in zmerni (očistek kreatinina 30-50 ml/min) okvari ledvic malenkostno povečana. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je AUC v stanju dinamičnega ravnovesja bistveno večja, povprečno za 65 % po večkratni subkutani uporabi odmerkov 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Hemodializa

Farmakokinetika natrijevega enoksaparinata je bila po enkratnih intravenskih odmerkih 25 i.e., 50 i.e. ali 100 i.e./kg (0,25, 0,50 ali 1,0 mg/kg) podobna kot v kontrolni populaciji, toda AUC je bila dvakrat večja kot v kontrolni populaciji.

Telesna masa

Po večkratni subkutani uporabi 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan je povprečna AUC aktivnosti anti-Xa v stanju dinamičnega ravnovesja pri debelih zdravih prostovoljcih (ITM 30-48 kg/m²) malenkostno večja kot pri nedebljih kontrolnih osebah, največja raven aktivnosti anti-Xa v plazmi pa ni povečana. Pri debelih osebah je za telesno maso korigirani očistek po subkutani uporabi manjši.

Če so uporabili odmerjanje, ki ni bilo korigirano za telesno maso, so po enkratnem subkutanem odmerku 4.000 i.e. (40 mg) ugotovili izpostavljenost anti-Xa, ki je bila pri ženskah z majhno telesno maso (< 45 kg) 52 % večja in pri moških z majhno telesno maso (< 57 kg) 27 % večja kot pri kontrolnih osebah z normalno telesno maso (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Med sočasno uporabljenim natrijevim enoksaparinatom in trombolitiki niso opazili farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Poleg antikoagulantnega učinka natrijevega enoksaparinata niso ugotovili znakov neželenih učinkov ne v 13-tedenski študiji toksičnosti subkutane uporabe 15 mg/kg/dan pri podganah in psih ne v 26-tedenskih študiji toksičnosti subkutane in intravenske uporabe 10 mg/kg/dan pri podganah in opicah.

Natrijev enoksaparinat v testiranjih *in vitro* (vključno z Amesovim testom in testom naprednih mutacij na mišjih limfomskih celicah) ni pokazal mutagenosti; prav tako na podlagi *in vitro* testa kromosomskih aberacij človeških limfocitov ter *in vitro* testa kromosomskih aberacij na podganjem kostnem mozgu ni pokazal klastogenosti.

Študije odmerkov do 30 mg/kg/dan natrijevega enoksaparinata, izvedene pri brejih podganah in kuncih, niso pokazale teratogenih učinkov ali fetotoksičnosti. Ugotovljeno je bilo, da natrijev enoksaparinat v subkutanih odmerkih do 20 mg/kg/dan ne vpliva na plodnost ali sposobnost razmnoževanja podganjih samcev in samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Subkutano injiciranje

Zdravila Inhixa ne smete mešati z drugimi zdravili.

Intravensko (bolusno) injiciranje – samo za indikacijo akutni STEMI

Natrijev enoksaparin lahko varno dovajamo z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, ali 5 % glukozo v vodi za injiciranje (glejte poglavje 4.2).

6.3 Rok uporabnosti

Napolnjena injekcijska brizga

3 leti

Zdravilo, razredčeno z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje ali 5-odstotno glukozo v vodi za injiciranje

8 ur

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,6 ml raztopine v:

- graduirani injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutila in z oranžnim polipropilenskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z napravo za preprečevanje vboda po injiciranju ali ročni ščitnik igle; ali
- graduirani injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutila in z belym polikarbonatskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z UltraSafe Passive napravo za preprečevanje vboda po injiciranju.

Pakiranje po:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg s pripomočkom za zaščito igle
- 6, 10, 12, 20, 24 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle
- 2 in 10 napolnjenih injekcijskih brizg s UltraSafe Passive pripomočkom za zaščito igle

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

NAVODILA ZA UPORABO: NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo brez pripomočka za zaščito igle

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

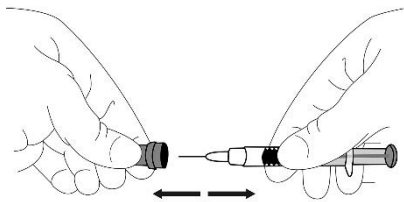
Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

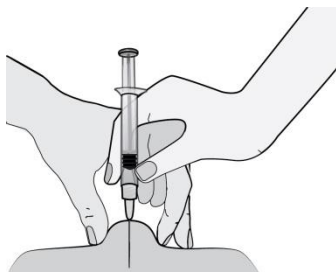


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnite bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.
- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven.



Podplutbe preprečite tako, da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo s pripomočkom za zaščito igle
Vaša napolnjena injekcijska igla je opremljena s pripomočkom za zaščito igle, ki služi za zaščito pred vbodom z iglo.

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

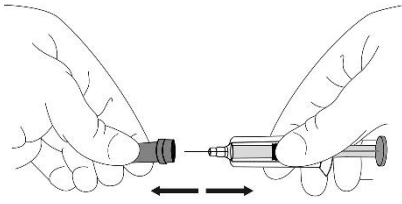
Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavrzite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

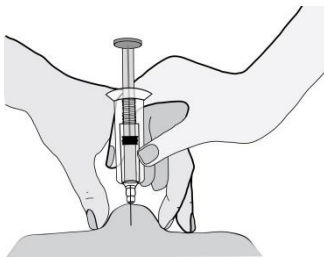


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

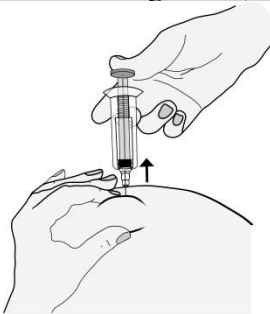
Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnite bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

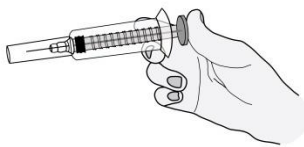
- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven. Ne prenehajte pritiskati na bat!



Podplutbe preprečite, tako da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Močno stisnite bat. Varovalo konice, ki je v obliki plastičnega valja, bo avtomatsko zdrsnilo na konico in jo v celoti pokrilo.

"CLICK"



- 11) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo in UltraSafe Passive pripomočkom za zaščito igle

Vaša napolnjena injekcijska igla je opremljena s UltraSafe Passive pripomočkom za zaščito igle, ki služi za zaščito pred vbodom z iglo.

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

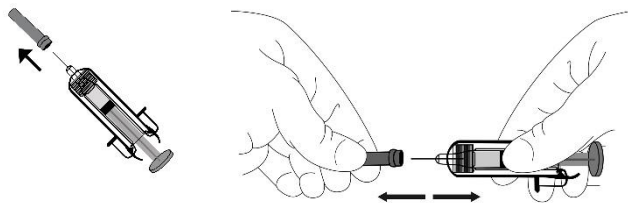
Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

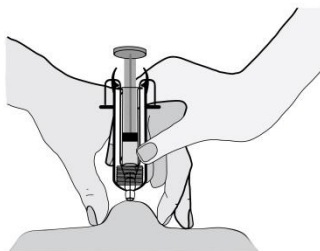


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

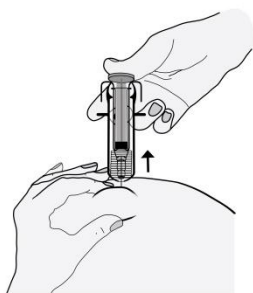
Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnite bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven. Ne prenehajte pritiskati na bat!



Podplutbe preprečite, tako da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Izpustite bat in pustite, da se brizga pomakne navzor, dokler celotna igla ni pokrita in se ne zaskoči.



- 11) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo in ročno aktiviranim pripomočkom za zaščito igle

Vaša napolnjena injekcijska igla je opremljena z ročno aktiviranim pripomočkom za zaščito igle, ki služi za zaščito pred vbodom z iglo.

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

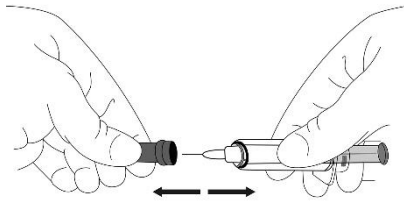
- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena

za uporabo.

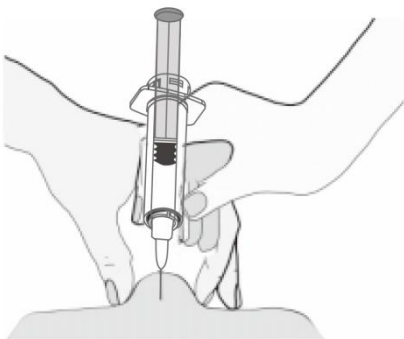


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnite bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

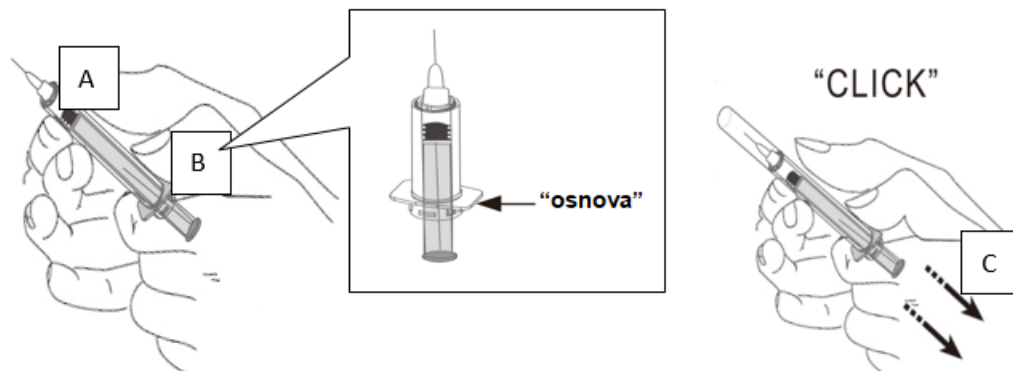
- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven. Ne prenehajte pritiskati na bat!



Podplutbe preprečite, tako da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Z eno roko trdno držite cev brizge (A). Z drugo roko primite podlago, "krila" brizge (B) in povlecite

podlago, dokler ne zaslišite klika (C). Zdaj je uporabljena igla popolnoma zaščitena.



- 10)** Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, ga odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

EU/1/16/1132/118
EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15/09/2016

Datum zadnjega podaljšanja: 26/08/2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Inhixa 8.000 i.e. (80 mg)/0,8 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

10.000 i.e./ml (100 mg/ml) raztopina za injiciranje

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 8.000 i.e. aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata (to ustreza 80 mg) v 0,8 ml vode za injekcije.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Natrijev enoksaparinat je biološka snov, dobljena z alkalno depolimerizacijo heparinovega benzilestra, pridobljenega iz črevesne sluznice svinj.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (injekcija).
Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Inhixa je indicirano pri odraslih za:

Profilakso venske trombembolične bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem, zlasti po ortopedskih ali splošnih operacijah, vključno z operacijami zaradi raka.

Profilakso venske trombembolične bolezni pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo (npr. z akutnim srčnim popuščanjem, respiratorno insuficienco, hudimi okužbami ali revmatskimi boleznimi) in zmanjšano mobilnostjo, ki imajo povečano tveganje za vensko trombembolijo.

Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE), razen PE, ki bo verjetno zahtevala trombolitično zdravljenje ali operacijo.

Podaljšano zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njunega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom.

Preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Akutni koronarni sindrom:

- Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST (NSTEMI) v kombinaciji s peroralno acetilsalicilno kislino.
- Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST (STEMI), vključno z bolniki, ki bodo zdravljeni konzervativno ali s poznejšo perkutano koronarno intervencijo (PKI).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Profilaksa venske trombembolične bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem

Tveganje za trombembolijo je mogoče pri posameznem bolniku oceniti z validiranim modelom stratifikacije tveganja.

Za bolnike z zmernim tveganjem za trombembolijo je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 2.000 i.e. (20 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji. Dokazano je, da je predoperacijska uvedba (2 uri pred operacijo) 2.000 i.e. natrijevega enoksaparinata (20 mg) pri operacijah z zmernim tveganjem učinkovita in varna.

Pri bolnikih z zmernim tveganjem je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nadaljevati vsaj še 7 do 10 dni, ne glede na stanje okrevanja (npr. mobilnost). S profilakso je treba nadaljevati, dokler bolnikova mobilnost ni več bistveno zmanjšana.

Če ima bolnik veliko tveganje za trombembolijo, je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji; uporaba naj se po možnosti začne 12 ur pred operacijo. Če obstaja potreba po uvedbi profilakse z natrijevim enoksaparinatom več kot 12 ur pred operacijo (npr. bolniki z velikim tveganjem, ki čakajo na odloženo ortopedsko operacijo), je treba zadnjo injekcijo dati najpozneje 12 ur pred operacijo in uporabo znova začeti 12 ur po operaciji.

- Pri bolnikih z večjo ortopedsko operacijo je priporočljiva podaljšana trombopofilaksa do 5 tednov.
- Pri bolnikih z velikim tveganjem za vensko trombembolijo (VTE) s trebušno ali medenično operacijo zaradi raka je priporočljiva podaljšana trombopofilaksa do 4 tedne.

Profilaksa venske trombembolije pri nekirurških bolnikih

Priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata je 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji. Zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom se predpiše za vsaj 6 do 14 dni, ne glede na stanje okrevanja (npr. mobilnost). Korist zdravljenja, daljšega od 14 dni, ni ugotovljena.

Zdravljenje GVT in PE

Natrijev enoksaparinat je mogoče uporabiti v subkutani injekciji 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan ali v dveh injekcijah po 100 i.e./kg (1 mg/kg) na dan.

Shemo mora zdravnik izbrati na podlagi ocene posameznega bolnika, vključno z ovrednotenjem tveganja za trombembolijo in tveganja za krvavitev. Pri bolnikih brez zapletov, z majhnim tveganjem za ponovitev VTE je priporočljivo uporabiti odmerno shemo 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan. Pri vseh drugih bolnikih, npr. debelih bolnikih, bolnikih s simptomatsko PE, rakom, ponovno VTE ali proksimalno trombozo (vena iliaca), je priporočljivo uporabiti odmerno shemo 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan.

Zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom se predpiše za povprečno 10 dni. Ko je ustrezno, je treba uvesti peroralne antikoagulate (glejte "Prehod med natrijevim enoksaparinatom in peroralnimi antikoagulantmi" na koncu poglavja 4.2).

Pri podaljšanem zdravljenju globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanju njenega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom morajo zdravniki previdno oceniti tveganje za trombembolijo in tveganje za krvavitev pri posameznem bolniku.

Priporočeni odmerek je 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan v subkutani injekciji v obdobju 5 do 10 dni, nato pa 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano v obdobju do 6 mesecev. Po 6 mesecih antikoagulantnega zdravljenja je potrebno ponovno oceniti njegove koristi.

Preprečevanje nastanka krvnih strdkov med hemodializo

Priporočeni odmerek je 100 i.e./kg (1 mg/kg) natrijevega enoksaparinata.

Bolnikom, ki imajo veliko tveganje za krvavitev, je treba odmerek zmanjšati na 50 i.e./kg (0,5 mg/kg) v primeru dvojnega žilnega dostopa ali na 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) v primeru enojnega žilnega dostopa.

Med hemodializo je treba natrijev enoksaparinat vbrizgati v arterijsko linijo sistema, in sicer na začetku dializiranja. Učinek tega odmerka po navadi zadošča za 4-urno dializo, a če se pojavijo fibrinski obročki, npr. po dializi, ki je daljša kot po navadi, je mogoče dati dodaten odmerek od 50 do 100 i.e./kg (0,5 do 1 mg/kg).

Podatkov o bolnikih, ki bi uporabljali natrijev enoksaparinat za profilakso ali zdravljenje in med hemodializami, ni.

Akutni koronarni sindrom: Zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI ter zdravljenje akutnega STEMI

Za zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur v subkutani injekciji, dani v kombinaciji z antiagregacijskim zdravljenjem. Zdravljenje mora trajati vsaj 2 dni, nadaljevati ga je treba do klinične stabilizacije. Običajno traja zdravljenje od 2 do 8 dni.

Acetilsalicilna kislina je priporočljiva za vse bolnike brez kontraindikacij, in sicer v začetnem peroralnem polnilnem odmerku od 150 do 300 mg (pri bolnikih, ki še niso prejeli acetilsalicilne kisline) in v vzdrževalnem odmerku od 75 do 325 mg/dan dolgoročno, ne glede na strategijo zdravljenja.

Za zdravljenje akutnega STEMI je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata enkratno intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg) in 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano, nato pa 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur (največ 10.000 i.e. (100 mg) za vsakega od prvih dveh subkutanih odmerkov). Sočasno je treba uporabiti ustrezno antiagregacijsko zdravljenje, na primer peroralno acetilsalicilno kislino (od 75 do 325 mg enkrat na dan), če ni kontraindicirano. Priporočeno trajanje zdravljenja je 8 dni ali do odpusta iz bolnišnice, kar od tega je prej. Kadar je natrijev enoksaparinat uporabljen s trombolitikom (specifičnim ali nespecifičnim za fibrin), ga je treba dati v obdobju od 15 minut pred do 30 minut po začetku fibrinolitičnega zdravljenja.

- Za odmerke pri bolnikih, starih ≥ 75 let, glejte odstavek "Starejše osebe".
- Če je bil pri bolnikih, zdravljenih s PKI, zadnji subkutani odmerek natrijevega enoksaparinata uporabljen manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, dodatno dajanje ni potrebno. Če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem, je treba dati intravenski bolus 30 i.e./kg (0,3 mg/kg) natrijevega enoksaparinata.

Posebne populacije bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega enoksaparinata pri pediatrični populaciji nistabili dokazani.

Starejše osebe

Starejšim bolnikom odmerka ni treba zmanjšati za nobeno indikacijo razen za STEMI; izjema so bolniki, ki imajo okvarjeno delovanje ledvic (glejte spodaj "Okvara ledvic" in poglavje 4.4).

Za zdravljenje akutnega STEMI pri starejših bolnikih, starih ≥ 75 let, se ne sme uporabiti začetnega intravenskega bolusa. Odmerjanje začnite s 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) subkutano na 12 ur (največ 7.500 i.e. (75 mg) za vsakega od prvih dveh subkutanih odmerkov, nato pa 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) subkutano za preostale odmerke). Za odmerke pri starejših bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic glejte "Okvara ledvic", spodaj, in poglavje 4.4.

Okvara jeter

Podatkov o bolnikih z okvaro jeter je malo (glejte poglavji 5.1 in 5.2), zato je pri takšnih bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Huda okvara ledvic

Natrijev enoksaparinat ni priporočljiv za bolnike s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), ker za to populacijo ni dovolj podatkov o drugih uporabah razen za preprečevanje nastanka krvnih strdkov pri zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Preglednica za odmerke pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15-30 ml/min):

Indikacija	Odmerna shema
Profilaksa venske trombembolične bolezni	2.000 i.e. (20 mg) subkutano enkrat na dan
Zdravljenje GVT in PE	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Zdravljenje akutnega STEMI (bolniki, mlajši od 75 let)	1 x intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg) in obenem 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano, nato 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano na 24 ur
Zdravljenje akutnega STEMI (bolniki, starejši od 75 let)	Brez začetnega intravenskega bolusa 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano, nato 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano na 24 ur

Priporočene prilagoditve odmerkov ne veljajo, če je indikacija hemodializa.

Zmerna in blaga okvara ledvic

Čeprav pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina 30-50 ml/min) ali blago (očistek kreatinina 50-80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi, je priporočljivo natančno klinično spremljanje.

Način uporabe

Zdravilo Inhixa ni indicirano za intramuskularno uporabo in ga ne smete dajati po tej poti

Za profilakso venske trombembolične bolezni po operaciji, za zdravljenje GVT in PE, za podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom, ter za zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI je treba natrijev enoksaparinat injicirati subkutano.

Zdravljenje akutnega STEMI je treba začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.

Za preprečevanje nastanka strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo se daje skozi arterijsko linijo v dializni obtok.

Napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo je pripravljena za takojšnjo uporabo.

Pri uporabi ampul ali večodmernih vial je za odvzem ustrezne količine zdravila priporočljivo uporabiti tuberkulinsko ali drugo enakovredno brizgo.

Postopek subkutanega injiciranja

Zaželeno je, da bolnik med injiciranjem leži. Natrijev enoksaparinat se daje z globoko subkutano injekcijo.

Pri uporabi napolnjene injekcijske brizge iz nje pred injiciranjem ne smete poskušati odstraniti zračnega mehurčka, da ne pride do izgube zdravila. Če potrebna količina zdravila za injiciranje zahteva prilagoditev glede na bolnikovo telesno maso, uporabite graduirano napolnjeno injekcijsko brizgo, s katero boste potrebno količino dosegli tako, da boste pred injiciranjem zavrgli odvečno količino. Ne pozabite, da v

nekaterih primerih zaradi graduacije na brizgi ni mogoče nastaviti točnega odmerka; v takšnem primeru je treba količino zaokrožiti na najbližjo graduacijo.

Injicirati je treba izmenjaje v levi in desni anterolateralni ali posterolateralni del trebušne stene.

Celotno dolžino igle navpično zabodite v kožno gubo, ki jo nežno držite med palcem in kazalcem. Kožne gube ne smete izpustiti, dokler injiciranje ni končano. Mesta injiciranja po injiciranju ne drgnite.

Opomba za napolnjene injekcijske brizge, opremljene z avtomatskim varnostnim sistemom: Varnostni sistem se sproži na koncu injiciranja (glejte navodila v poglavju 6.6).

V primeru samoinjiciranja je treba bolniku naročiti, naj upošteva navodila v navodilu za uporabo, priloženem v pakiranju zdravila.

Intravensko (bolusno) injiciranje (samo za indikacijo akutni STEMI)

Zdravljenje akutnega STEMI je treba začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.

Za intravensko injiciranje je mogoče uporabiti ali večodmerno vialo ali napolnjeno injekcijsko brizgo. Natrijev enoksaparinat je treba dati po intravenski liniji. Ne smete ga mešati ali uporabiti sočasno z drugimi zdravili. Da boste preprečili možno mešanje natrijevega enoksaparinata z drugimi zdravili, morate intravenski dostop sprati z zadostno količino 9 mg/ml (0,9%) natrijevega klorida ali 5 % glukoze v vodi za injiciranje, in sicer pred dajanjem intravenskega bolusa natrijevega enoksaparinata in po njem, da boste nastavek očistili zdravila. Natrijev enoksaparinat lahko varno daste z normalno raztopino natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9 %) ali 5 % glukozo v vodi za injiciranje.

Začetni bolus 3.000 i.e. (30 mg)

Za injiciranje začetnega bolusa 3.000 i.e. (30 mg) natrijevega enoksaparinata z graduirano napolnjeno injekcijsko brizgo je treba iztisniti odvečno količino, tako da bo v brizgi ostalo le 3.000 i.e. (30 mg). Odmerek 3.000 i.e. (30 mg) lahko potem neposredno injicirate v intravensko linijo.

Dodaten bolus za PKI, če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem

Bolniki, zdravljeni s PKI, morajo dobiti dodaten intravenski odmerek 30 i.e./kg (0,3 mg/kg), če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Da bi zagotovili točnost majhnih injiciranih količin, je zdravilo priporočljivo razredčiti na 300 i.e./ml (3 mg/ml).

Za pripravo raztopine 300 i.e./ml (3 mg/ml) z uporabo napolnjene injekcijske brizge s 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata je priporočljivo uporabiti 50-ml infuzijsko vrečko (tj. z uporabo raztopine natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9 %) ali 5 % glukoze v vodi za injiciranje) takole:

Iz infuzijske vrečke z brizgo odvzemet 30 ml in to tekočino zavržite. Injicirajte celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge s 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata v 20 ml, ki so preostali v vrečki. Vsebinske vrečke obzirno premešajte. Z brizgo, s katero boste zdravilo injicirali v intravensko linijo, vzemite iz vrečke potrebno količino razredčene raztopine.

Ko je razredčenje končano, lahko količino, ki jo je treba injicirati, izračunate po formuli [količina razredčene raztopine (ml) = bolnikova telesna masa (kg) x 0,1], ali uporabite spodnjo preglednico. Raztopino je priporočljivo pripraviti tik pred uporabo.

Količina, ki jo je treba injicirati v intravensko linijo po dokončanem razredčenju na koncentracijo 300 i.e. (3 mg)/ml.

Telesna masa	Potrebni odmerek: 30 i.e./kg (0,3 mg/kg)		Količina, ki jo je treba injicirati, če je razredčenje opravljeno na končno koncentracijo 300 i.e. (3 mg) / ml
[kg]	i.e.	[mg]	[ml]
45	1.350	13,5	4,5
50	1.500	15	5
55	1.650	16,5	5,5
60	1.800	18	6
65	1.950	19,5	6,5
70	2.100	21	7
75	2.250	22,5	7,5
80	2.400	24	8
85	2.550	25,5	8,5
90	2.700	27	9
95	2.850	28,5	9,5
100	3.000	30	10
105	3.150	31,5	10,5
110	3.300	33	11
115	3.450	34,5	11,5
120	3.600	36	12
125	3.750	37,5	12,5
130	3.900	39	13
135	4.050	40,5	13,5
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

Injiciranje v arterijsko linijo

Skozi arterijsko linijo se zdravilo v dializni obtok aplicira za preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in peroralnimi antikoagulantmi

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in antagonisti vitamina K (VKA – Vitamin K Antagonists)

Za nadzor nad učinkom VKA je treba pooprčiti klinični nadzor in laboratorijske preiskave (protrombinski čas, izražen kot internacionalno normalizirano razmerje [INR]).

Ker je potreben določen čas, preden VKA doseže svoj največji učinek, je treba uporabo natrijevega enoksaparinata nadaljevati v stalnem odmerku, dokler je potrebno, da bi vrednost INR v dveh zaporednih testiranjih ohranili znotraj želenega terapevtskega območja za konkretno indikacijo.

Bolnikom, ki trenutno prejemajo VKA, je treba VKA ukiniti in jim prvi odmerek natrijevega enoksaparinata dati, ko se vrednost INR zniža pod terapevtsko območje.

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in neposrednimi peroralnimi antikoagulantmi (DOAC – Direct Oral Anticoagulants)

Bolnikom, ki trenutno prejemajo natrijev enoksaparinat, slednjega ukinite in uvedite DOAC od 0 do 2 uri pred časom, ko bi bil na vrsti naslednji redni odmerek natrijevega enoksaparinata (v skladu z navodili za uporabo DOAC).

Bolnikom, ki trenutno prejemajo DOAC, je treba dati prvi odmerek natrijevega enoksaparinata ob času, ko bi bil na vrsti naslednji odmerek DOAC.

Uporaba v primeru spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulantno zdravljenje v okviru epiduralne ali spinalne anestezije/analgezije ali lumbalne punkcije, je zaradi tveganja za nevraksialne hematome priporočljiv skrben nevrološki nadzor (glejte poglavje 4.4).

- *V odmerkih, ki se uporabljajo za profilakso*

Med zadnjo injekcijo natrijevega enoksaparinata v profilaktičnih odmerkih in vstavitvijo igle ali katetra mora miniti vsaj 12 ur brez punkcij.

V primeru kontinuiranih tehnik je potreben podoben odlog vsaj 12 ur pred odstranitvijo katetra.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min pride v poštev podvojitev časa do punkcije/namestitve ali odstranitve katetra na vsaj 24 ur.

Dvourni predoperacijski uvedba 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata ni združljiva z nevraksialno anestezijo.

- *V odmerkih, ki se uporabljajo za zdravljenje*

Med zadnjo injekcijo natrijevega enoksaparinata v kurativnih odmerkih in vstavitvijo igle ali katetra mora miniti vsaj 24 ur brez punkcij (glejte tudi poglavje 4.3).

V primeru kontinuiranih tehnik je potreben podoben odlog 24 ur pred odstranitvijo katetra.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min pride v poštev podvojitev časa do punkcije/namestitve ali odstranitve katetra na vsaj 48 ur.

Bolniki, ki prejemajo odmerke dvakrat na dan (tj. 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) dvakrat na dan ali 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan), morajo izpustiti drugi odmerek natrijevega enoksaparinata, da se zagotovi zadosten presledek med namestitvijo ali odstranitvijo katetra.

Ob teh časih so koncentracije anti-Xa še zaznavne in takšni odlogi niso zagotovilo, da se ne bo pojavil nevraksialni hematoma.

Prav tako ne uporabljajte natrijevega enoksaparinata, dokler ne minejo vsaj 4 ure po spinalni/epiduralni punkciji ali odstranitvi katetra. Odlog mora temeljiti na oceni koristi in tveganja, ki vključuje tako tveganje za trombozo kot tveganje za krvavitev, upošteva poseg in bolnikove dejavnike tveganja.

4.3 Kontraindikacije

Natrijev enoksaparinat je kontraindiciran pri bolnikih s:

- Preobčutljivostjo za natrijev enoksaparinat, heparin ali njegove derivate, vključno z nizkomolekularnimi heparini (NMH), ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Anamnezo imunske, s heparinom izzvane trombocitopenije (HIT) v zadnjih 100 dneh ali prisotnost protiteles v obtoku (glejte tudi poglavje 4.4).
- Aktivno, klinično pomembno krvavitvijo in stanji, povezani z velikim tveganjem za krvavitev, vključno z nedavno hemoragično možgansko kapjo, gastrointestinalno razjedo, prisotnostjo maligne novotvorbe z velikim tveganjem za krvavitev, nedavno operacijo na možganih, hrbtnem mozgu ali očeh, znanimi varicami požiralnika ali sumom nanje, arteriovenskimi malformacijami, žilnimi anevrizmami ali pomembnimi intraspinalnimi ali intracerebralnimi žilnimi nepravilnostmi.
- Spinalno ali epiduralno anestezijo ali lokoregionalno anestezijo v primeru uporabe natrijevega enoksaparinata v predhodnih 24 urah (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

NMH so biološka zdravila. Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošno

Natrijevega enoksaparinata ni mogoče uporabljati medsebojno zamenljivo (enota za enoto) z drugimi NMH. Ta zdravila se med seboj razlikujejo po postopku izdelave, molekulski masi, specifični aktivnosti anti-Xa in anti-IIa, enotah, odmerkih ter klinični učinkovitosti in varnosti. Posledica tega so razlike v farmakokinetiki in spremljajočih bioloških učinkih (npr. antitrombinsko delovanje in medsebojno delovanje s trombociti). Zato sta potrebni posebna pozornost in upoštevanje navodil za uporabo, specifičnih za vsako lastniško zdravilo.

Anamneza HIT (> 100 dni)

Uporaba natrijevega enoksaparinata je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo v anamnezi imunsko HIT v zadnjih 100 dneh, ali imajo protitelesa v obtoku (glejte poglavje 4.3). Protitelesa v obtoku lahko ostanejo prisotna več let.

Natrijev enoksaparinat je treba skrajno previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo (> 100 dni) heparinsko izzvane trombocitopenije brez protiteles v obtoku. Odločitev za uporabo natrijevega enoksaparinata sme biti v takšnem primeru narejena le po natančni oceni koristi in tveganja ter po razmisleku o drugih, neheparinskih možnostih zdravljenja (npr. natrijev danaparoid ali lepirudin).

Nadziranje števila trombocitov

Pri bolnikih z rakom in s številom trombocitov pod 80 G/L je treba primernost uporabe antikoagulantnega zdravljenja presoditi za vsak primer posebej, priporočljivo pa je tudi natančno spremljanje.

Tudi pri NMH obstaja tveganje za HIT, posredovano s protitelesi. Če se trombocitopenija pojavi, se to po navadi zgodi med 5. in 21. dnem po začetku zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom.

Tveganje za HIT je večje pri bolnikih po operaciji in predvsem po operacijah na srcu ter pri onkoloških bolnikih.

Zato je pred začetkom zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom in redno med zdravljenjem priporočljivo kontrolirati število trombocitov.

V primeru kliničnih simptomov, ki nakazujejo HIT (kakrašen koli nov pojav arterijske in/ali venske tromboembolije, kakrašna koli boleča kožna sprememba na mestu injiciranja, kakrašna koli alergijska ali anafilaktoidna reakcija na zdravljenje), je treba kontrolirati število trombocitov. Bolniki se morajo zavedati, da se lahko pojavijo takšni simptomi, in vedeti, da morajo v takšnem primeru obvestiti svojega splošnega zdravnika.

Če se pojavi potrjeno občutno zmanjšanje števila trombocitov (30 do 50 % začetnega števila), je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nemudoma prekiniti in bolnik mora preiti na drugo, neheparinsko antikoagulantno zdravljenje.

Krvavitev

Tako kot pri drugih antikoagulantih se lahko kjer koli v telesu pojavi krvavitev. Če se pojavi krvavitev, je treba ugotoviti njen vir in uvesti ustrezno zdravljenje.

Tako kot druge antikoagulate je treba tudi natrijev enoksaparinat previdno uporabljati pri stanjih, povezanih z večjo možnostjo za krvavitve; takšna so npr.:

- okvarjena hemostaza,
- anamneza peptične razjede,
- nedavna ishemična možganska kap,

- huda arterijska hipertenzija,
- nedavna diabetična retinopatija,
- nevrolška ali oftalmološka operacija,
- sočasna uporaba zdravil, ki poslabšajo hemostazo (glejte poglavje 4.5).

Laboratorijske preiskave

V odmerkih, uporabljenih za profilakso venske trombembolije, natrijev enoksaparinat ne vpliva pomembno na čas krvavitve in preiskave celotne koagulacije krvi. Prav tako ne vpliva na agregacijo trombocitov ali vezavo fibrinogena na trombocite.

Med uporabo večjih odmerkov se lahko pojavi podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ) in aktiviranega časa strjevanja (ACT – *activated clotting time*). Podaljšanje aPTČ in ACT ne korelirata linearno z večanjem antitrombotičnega delovanja natrijevega enoksaparinata, zato sta neprimerna in nezanesljiva za spremljanje njegovega delovanja.

Spinalna/epiduralna anestezija ali lumbalna punkcija

Spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije se ne sme opraviti v 24 urah po uporabi terapevtskih odmerkov natrijevega enoksaparinata (glejte poglavje 4.3).

Med sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in spinalne/epiduralne anestezije ali spinalne punkcije so bili opisani nevraksialni hematomi, ki so povzročili dolgotrajno ali trajno paralizo. Ti učinki se redko pojavijo med uporabo natrijevega enoksaparinata v odmerku do 4.000 i.e. (40 mg) na dan ali manj.

Tveganje za te učinke je večje v primeru pooperacijske uporabe stalnih epiduralnih katetrov, med sočasno uporabo dodatnih zdravil, ki vplivajo na hemostazo, npr. nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), v primeru travmatske ali ponavljajoče se epiduralne ali spinalne punkcije, ali pri bolnikih z anamnezo spinalne operacije ali spinalno deformacijo.

Da bi zmanjšali tveganje za krvavitve, povezano s sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in epiduralne oz. spinalne anestezije/analgezije ali spinalne punkcije, je treba upoštevati farmakokinetične značilnosti natrijevega enoksaparinata (glejte poglavje 5.2). Namestitvev ali odstranitvev epiduralnega katetra oz. lumbalno punkcijo je najbolje izvesti, ko je antikoagulantni učinek natrijevega enoksaparinata majhen, toda natančen čas, ko je dosežen dovolj majhen antikoagulantni učinek pri posameznem bolniku, ni znan. Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min je potreben dodaten preudarek, ker je odstranjevanje natrijevega enoksaparinata dolgotrajnejše (glejte poglavje 4.2).

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulantno zdravljenje v primeru epiduralne/spinalne anestezije/analgezije ali lumbalne punkcije, sta potrebna skrajna pozornost in pogost nadzor, da bi odkrili znake in simptome nevrolške okvare, npr. bolečino v srednji črti hrbta, senzorične ali motorične izpade (omrtvičenost ali šibkost spodnjih udov) ter moteno delovanje črevesa in/ali sečnega mehurja. Bolnikom naročite, da morajo nemudoma povedati, če občutijo katerega od omenjenih znakov ali simptomov. Če obstaja sum na znake ali simptome spinalnega hematoma, je treba začeti nujno diagnostiko in zdravljenje, vključno z dekompresijo hrbtenjače, čeprav takšno zdravljenje morda ne bo preprečilo ali odpravilo nevrolških posledic.

Nekroza kože/kožni vaskulitis

Med uporabo NMH sta bila opisana nekroza kože in kožni vaskulitis; če se pojavi kateri od njiju, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti.

Postopki za perkutano koronarno revaskularizacijo

Za zmanjšanje nevarnost krvavitve po žilnih posegih med zdravljenjem nestabilne angine pectoris, NSTEMI in akutnega STEMI, se morate natanko držati priporočenih presledkov med injiciranjem

odmerkov natrijevega enoksaparinata. Po PKI je pomembno doseči hemostazo na mestu punkcije. Če uporabite zaporni pripomoček, lahko ovojnico odstranite nemudoma. Če uporabite ročno kompresijo, morate ovojnico odstraniti 6 ur po zadnji intravenski/subkutani injekciji natrijevega enoksaparinata. Če naj se zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nadaljuje, se naslednjega predvidenega odmerka ne sme uporabiti prej kot 6 do 8 ur po odstranitvi ovojnice. Mesto posega je treba opazovati, da bi odkrili znake krvavitve ali nastanka hematoma.

Akutni infekcijski endokarditis

Uporaba heparina pri bolnikih z akutnim infekcijskim endokarditisom po navadi ni priporočljiva zaradi tveganja za možgansko krvavitev. Če je takšna uporaba popolnoma nujna, se je zanjo treba odločiti le po skrbni individualni oceni koristi in tveganja.

Mehanične protetične srčne zaklopke

Uporaba natrijevega enoksaparinata ni ustrezno raziskana za tromboprofilakso pri bolnikih z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami. Pri bolnikih z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so za tromboprofilakso dobivali natrijev enoksaparinat, so bili opisani posamezni primeri tromboze na protetični srčni zaklopki. Možnost za oceno teh primerov omejujejo moteči dejavniki, med drugim osnovna bolezen in nezadostni klinični podatki. V nekaterih takšnih primerih je šlo za nosečnice, pri katerih je tromboza povzročila smrt matere in ploda.

Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami

Uporaba natrijevega enoksaparinata za tromboprofilakso pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami ni ustrezno raziskana. V klinični študiji nosečnic z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so dobivale natrijev enoksaparinat (100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan) za zmanjšanje tveganja za trombembolijo, so se pri 2 od 8 žensk pojavili krvni strdki, ki so povzročili zamašitev zaklopke ter smrt matere in ploda. Po prihodu zdravila na trg so bili opisani posamezni primeri tromboze zaklopke pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so za tromboprofilakso dobivale natrijev enoksaparinat. Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami imajo lahko večje tveganje za trombembolijo.

Starejše osebe

Pri starejših v območju profilaktičnih odmerkov niso opazili večje nagnjenosti h krvavitvam. V območju terapevtskih odmerkov pa lahko starejše bolnike (zlasti bolnike, stare osemdeset let in več) bolj ogrožajo krvavitveni zapleti. Priporočljiv je skrben klinični nadzor in pri bolnikih, starejših od 75 let, zdravljenih zaradi STEMI, pride v poštev zmanjšanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

Bolniki z okvaro ledvic so bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu in to povečuje tveganje za krvavitev. Pri teh bolnikih je priporočljiv natančen klinični nadzor in v poštev pride biološko spremljanje z meritvijo aktivnosti anti-Xa (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Natrijev enoksaparinat ni priporočljiv za bolnike s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), ker za to populacijo ni dovolj podatkov o drugih uporabah razen za preprečevanje nastanka krvnih strdkov pri zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Ker so bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 15-30 ml/min) pomembno bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu, jim je priporočljivo prilagoditi terapevtske in profilaktične odmerke (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina 30-50 ml/min) in blago (očistek kreatinina 50-80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara jeter

Natrijev enoksaparinat je treba pri bolnikih z okvaro jeter uporabljati previdno, ker imajo večjo možnost za krvavitve. Prilagajanje odmerka na podlagi nadzorovanja ravni anti-Xa je pri bolnikih s cirozo jeter nezanesljivo in ni priporočljivo (glejte poglavje 5.2).

Majhna telesna masa

Pri bolnikih z majhno telesno maso (ženskah < 45 kg in moških < 57 kg) so pri profilaktičnih odmerkih (neprilagojenih za telesno maso) opazali večjo izpostavljenost natrijevemu enoksaparinatu; to lahko poveča tveganje za krvavitve. Zato je treba te bolnike priporočljivo klinično nadzorovati (glejte poglavje 5.2).

Debeli bolniki

Debeli bolniki imajo večje tveganje za trombembolijo. Varnost in učinkovitost profilaktičnih odmerkov pri debelih bolnikih (ITM > 30 kg/m²) nista povsem ugotovljeni in soglasja glede prilagoditve odmerkov ni. Te bolnike je treba natančno opazovati glede znakov in simptomov trombembolij.

Hiperkaliemija

Heparini lahko zavrejo izločanje aldosterona iz nadledvičnih žlez in lahko zaradi tega povzročijo hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo, kronično odpovedjo ledvic ali obstoječo metabolično acidozo in pri uporabnikih zdravil, ki zvišujejo kalij (glejte poglavje 4.5). Bolnikom s tveganjem je treba redno kontrolirati kalij v plazmi.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Akutna generalizirana eksantemska pustuloza

V povezavi z zdravljenjem z enoksaparinom so poročali o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP) z neznano pogostostjo. Ob predpisovanju zdravila je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi ter skrbno spremljati njihove kožne reakcije. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki nakazujejo na tovrstne reakcije, je treba zdravljenje z enoksaparinom nemudoma prekiniti in razmisliti o drugih možnostih zdravljenja (kot je ustrezno).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Zdravila, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavje 4.4)

Pred začetkom zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom je priporočljivo opustiti nekatera zdravila, ki vplivajo na hemostazo, če niso strogo indicirana. Če je kombinirano zdravljenje indicirano, je priporočljivo natrijev enoksaparinat uporabljati ob natančnem kliničnem in laboratorijskem nadzoru, kot je primerno. Med takšna zdravila spadajo na primer:

- sistemski salicilati, acetilsalicilna kislina v protivnetnih odmerkih in NSAID, vključno s ketorolakom,
- drugi trombolitiki (npr. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) in antikoagulantni (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Naslednja zdravila se lahko previdno uporabijo sočasno z natrijevim enoksaparinatom:

- *Druga zdravila, ki vplivajo na hemostazo, na primer:*
 - zaviralci agregacije trombocitov, vključno z acetilsalicilno kislino v antiagregacijskih odmerkih (zaščita srca), klopidogetrel, tiklopidin in antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, ki so indicirani pri akutnem koronarnem sindromu, zaradi tveganja za krvavitve,
 - dekstran 40,
 - sistemski glukokortikoidi.
- *Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo kalija:*

Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu, je mogoče uporabiti sočasno z natrijevim enoksaparinatom ob natančnem kliničnem in laboratorijskem nadzoru (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri človeku ni dokazov, da bi enoksaparin v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti prehajal skozi placentno pregrado. O prehajanju v prvem trimesečju ni podatkov.

Študije na živalih niso pokazale znakov fetotoksičnosti ali teratogenosti (glejte poglavje 5.3). Podatki pri živalih so pokazali, da je prehajanje enoksaparina skozi placento minimalno.

Natrijev enoksaparinat naj bi med nosečnostjo uporabljali le, če zdravnik ugotovi, da je to res potrebno. Nosečnice, ki prejemajo natrijev enoksaparinat, je treba natančno nadzorovati glede znakov krvavitve ali prekomerne antikoagulacije in jih je treba opozoriti na tveganje za krvavitve. Razen tveganja, opaženega pri nosečnicah s protetičnimi srčnimi zaklopkami, podatki v celoti pri nosečnicah ne kažejo večjega tveganja za krvavitve, trombocitopenijo ali osteoporozo v primerjavi s tveganjem, zabeleženim pri nenosečih ženskah (glejte poglavje 4.4).

Če je načrtovana epiduralna anestezija, je priporočljivo pred tem prenehati zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se nespremenjeni enoksaparin pri človeku izloča v materinem mleku. Pri doječih podganah je prehajanje enoksaparina in njegovih presnovkov v mleko zelo majhno.

Peroralna absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna. Zdravilo Inhixa se lahko uporablja med obdobjem dojenja.

Plodnost

Kliničnih podatkov o plodnosti v zvezi z natrijevim enoksaparinatom ni. Študije na živalih niso pokazale učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Natrijev enoksaparinat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Natrijev enoksaparinat so ocenili pri več kot 15.000 bolnikih, ki so ga prejemali v kliničnih preskušanjih. To je obsegalo 1.776 primerov za profilakso GVT po ortopedski ali trebušni operaciji pri bolnikih s

tveganjem za tromboembolične zaplete, 1.169 za profilakso GVT pri akutno bolnih nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo, 559 za zdravljenje GVT s PE ali brez nje, 1.578 za zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q ter 10.176 za zdravljenje akutnega STEMI.

Shema uporabe natrijevega enoksaparinata, uporabljene v teh kliničnih preskušanjih, so se razlikovale glede na indikacije. Za profilakso GVT po operaciji in pri akutno bolnih nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo je bil odmerek natrijevega enoksaparinata 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan. Za zdravljenje GVT s PE ali brez nje so bili bolniki, ki so prejeli natrijev enoksaparinat, zdravljeni z odmerkom 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur ali z odmerkom 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) subkutano enkrat na dan. V kliničnih preskušanjih za zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q so bili odmerki 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur, v kliničnih preskušanjih za zdravljenje akutnega STEMI pa je bila shema natrijevega enoksaparinata 3.000 i.e. (30 mg) v intravenskem bolusu, ki mu je sledila uporaba 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur.

V kliničnih preskušanjih so bili najpogostejše zabeleženi neželeni učinki krvavitve, trombocitopenija in trombocitoza (glejte poglavje 4.4 in "Opis izbranih neželenih učinkov", spodaj).

Varnostne značilnosti enoksaparina pri podaljšanem zdravljenju GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom so podobne njegovim varnostnim značilnostim pri zdravljenju GVT in PE.

Poročali so o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP) v povezavi z zdravljenjem z enoksaparinom (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Drugi neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih in zabeleženi po prihodu zdravila na trg, so podrobno navedeni spodaj (* označuje učinke, zabeležene po prihodu zdravila na trg). Opredelitev pogostnosti je: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: Krvavitev, hemoragična anemija*, trombocitopenija, trombocitoza

Redki: Eozinofilija*

Redki: Primeri imuno-alergijske trombocitopenije s trombozo; v nekaterih primerih se je kot zaplet tromboze pojavil infarkt organov ali ishemija udov (glejte poglavje 4.4).

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: Alergijska reakcija

Redki: Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vključno s šokom*

Bolezni živčevja

Pogosti: Glavobol*

Žilne bolezni

Redki: Spinalni hematoma* (ali nevraksialni hematoma). Te reakcije so povzročile različno stopnjo nevroloških okvar, vključno z dolgotrajno ali trajno paralizo (glejte poglavje 4.4).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti: Zvišanje jetrnih encimov (v glavnem transaminaz na > 3 -kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti)

Občasni: Hepatocelularna okvara jeter*

Redki: Holestatska okvara jeter*

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: Urtikarija, srbenje, eritem

Občasni: Bulozni dermatitis

Redki: Alopecija*

Redki: Kožni vaskulitis*, nekroza kože*, ki se po navadi pojavi na mestu injiciranja (pred temi pojavi so se po navadi razvili purpura ali infiltrirani in boleči eritematozni plaki).

Vozlički* na mestu injiciranja (vnetni vozlički, ki niso bili cistični skupki enoksaparina). Ti po nekaj dnevih izginejo in zdravljenja zaradi njih bi smeli prekiniti.

Neznana: Akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: Osteoporoza* po dolgotrajnem zdravljenju (več kot 3 mesece)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: Hematom na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, druge reakcije na mestu injiciranja (na primer edem, krvavitev, preobčutljivost, vnetje, masa, bolečina ali reakcija)

Občasni: Lokalno draženje, nekroza kože na mestu injiciranja

Preiskave

Redki: Hiperkaliemija* (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Vključno s hudimi krvavitvami, opisanimi pri največ 4,2 % bolnikov (kirurški bolniki). Nekateri od teh primerov so bili smrtni. Pri kirurških bolnikih so bili krvavitveni zapleti ocenjeni kot hudi: (1) če je krvavitev povzročila pomemben kliničen dogodek, ali (2) če jo je spremljalo znižanje hemoglobina za ≥ 2 g/dl ali transfuzija 2 ali več enot krvnih pripravkov. Retroperitonealne in intrakranialne krvavitve so bile vedno ocenjene kot hude.

Tako kot pri drugih antikoagulansih se krvavitev lahko pojavi v prisotnosti spremljajočih dejavnikov tveganja, npr.: organskih lezij, nagnjenih h krvavitvi, invazivnih posegov ali sočasne uporabe zdravil, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Organski sistem	Profilaksa pri kirurških bolnikih	Profilaksa pri nekirurških bolnikih	Zdravljenje bolnikov z GVT s PE ali brez nje	Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	Zdravljenje bolnikov z nestabilno angino pectoris in MI brez zobca Q	Zdravljenje bolnikov z akutnim STEMI
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Zelo pogosti:</i> Krvavitev^a <i>Redki:</i> Retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev^a	<i>Zelo pogosti:</i> Krvavitev^a <i>Občasni:</i> Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti^b:</i> Krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev^a <i>Redki:</i> Retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev^a <i>Občasni:</i> Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev

^a: npr. hematoma, ekhimoze drugje kot na mestu injiciranja, hematoma rane, hematurija, epistaksa in gastrointestinalna krvavitev.

^b: pogostost so proučevali v retrospektivni študiji pri 3526 bolnikih (glejte poglavje 5.1)

Trombocitopenija in trombocitoza (glejte poglavje 4.4 Nadziranje števila trombocitov)

Organski sistem	Profilaksa pri kirurških bolnikih	Profilaksa pri nekirurških bolnikih	Zdravljenje bolnikov z GVT s PE ali brez nje	Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	Zdravljenje bolnikov z nestabilno angino pectoris in MI brez zobca Q	Zdravljenje bolnikov z akutnim STEMI
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Zelo pogosti:</i> Trombocitoza^b <i>Pogosti:</i> Trombocitopenija	<i>Občasni:</i> Trombocitopenija	<i>Zelo pogosti:</i> Trombocitoza^b <i>Pogosti:</i> Trombocitopenija	<i>Neznani:</i> Trombocitopenija	<i>Občasni:</i> Trombocitopenija	<i>Pogosti:</i> Trombocitoza^b Trombocitopenija <i>Zelo redki:</i> Imunološka trombocitopenija

^b: Povečanje števila trombocitov > 400 G/L

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega enoksaparinata pri otrocih nista bili dokazani (glejte poglavje 4.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Naključno preveliko odmerjanje intravensko, izven telesno ali subkutano uporabljenega natrijevega enoksaparinata lahko povzroči zaplete zaradi krvavitve. Po peroralni uporabi absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna, tudi v primeru zaužitja velikih odmerkov ne.

Ukrepanje

Antikoagulantni učinek je mogoče v veliki meri nevtralizirati s počasnim intravenskim injiciranjem protamina. Odmerek protamina je odvisen od odmerka injiciranega natrijevega enoksaparinata; če je bil natrijev enoksaparinat apliciran v zadnjih 8 urah, 1 mg protamina nevtralizira antikoagulantni učinek 100 i.e./kg (1 mg) natrijevega enoksaparinata. Če je od aplikacije natrijevega enoksaparinata do uporabe protamina preteklo več kot 8 ur, ali če se izkaže, da je potreben drugi odmerek protamina, je mogoče uporabiti infuzijo 0,5 mg protamina na 100 i.e. (1 mg) natrijevega enoksaparinata. Če je od injiciranja natrijevega enoksaparinata minilo več kot 12 ur, utegne biti uporaba protamina nepotrebna. Vendar pa anti-Xa aktivnosti natrijevega enoksaparinata ni mogoče nikoli povsem nevtralizirati niti z velikimi odmerki protamina (največ okrog 60 %) (glejte informacije za predpisovanje soli protamina).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, heparinska skupina, oznaka ATC: B01A B05

Inhixa je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamični učinki

Enoksaparin je NMH s povprečno molekulkso maso približno 4.500 daltonov, pri katerem sta antitrombotično in antikoagulantno delovanje standardnega heparina ločena. Aktivna snov je natrijeva sol.

V prečiščenem sistemu *in vitro* ima natrijev enoksaparinat veliko aktivnost anti-Xa (približno 100 i.e./mg) in majhno aktivnost anti-IIa ali antitrombinsko aktivnost (približno 28 i.e./mg), z razmerjem 3,6. Te antikoagulantne učinke posreduje antitrombin III (ATIII); posledica je antitrombotično delovanje pri človeku.

Poleg enoksaparinovega delovanja anti-Xa/IIa so pri zdravih osebah, bolnikih in v nekliničnih modelih ugotovili še dodatne antitrombotične in protivnetne lastnosti enoksaparina.

Mednje spada od ATIII odvisno zavrtje drugih koagulacijskih faktorjev, npr. faktorja VIIa, indukcija sproščanja endogenega zaviralca poti tkivnega faktorja (TFPI – *Tissue Factor Pathway Inhibitor*) in zmanjšano sproščanje von Willebrandovega faktorja (vWF) iz žilnega endotelija v krvni obtok. Znano je, da ti faktorji pripomorejo k celotnemu antitrombotičnemu učinku natrijevega enoksaparinata.

Če je natrijev enoksaparinat uporabljen za profilaktično zdravljenje, nima pomembnega vpliva na aPTČ.

Če je uporabljen za kurativno zdravljenje, se lahko aPTČ ob vrhu aktivnosti podaljša na 1,5- do 2,2-kratni kontrolni čas.

Klinična učinkovitost in varnost

Preprečevanje venske tromboembolične bolezni, povezane z operacijami

Podaljšana profilaksa VTE po ortopedskih operacijah

V dvojno slepi študiji podaljšane profilakse pri bolnikih z operativno zamenjavo kolka so 179 bolnikov brez venske tromboembolične bolezni, ki so bili med hospitalizacijo uvodoma zdravljeni z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano, po odpustu za 3 tedne randomizirali na shemo z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan (n = 90) ali na placebo (n = 89). Incidenca GVT je bila med podaljšano profilakso z natrijevim enoksaparinatom značilno manjša kot s placebom in zabeležili niso nobenega primera PE. Ugotovili niso tudi nobene večje krvavitve. Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Placebo enkrat na dan subkutano n (%)
Vsi zdravljeni bolniki s podaljšano profilakso	90 (100)	89 (100)
Vse VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
Vse GVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalne GVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,008		
#Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,537		

V drugi dvojno slepi študiji so 262 bolnikov brez venske tromboembolične bolezni in z operativno zamenjavo kolka, ki so bili med hospitalizacijo uvodoma zdravljeni z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano, po odpustu za 3 tedne randomizirali na shemo z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan (n = 131) ali na placebo (n = 131). Podobno kot v prvi študiji je bila incidenca VTE med podaljšano profilakso značilno manjša z natrijevim enoksaparinatom kot s placebom, in sicer tako za vse VTE (natrijev enoksaparinat 21 [16 %] in placebo 45 [34,4 %], p = 0,001) kot za GVT (natrijev enoksaparinat 8 [6,1 %] in placebo 28 [21,4 %], p = < 0,001. Med natrijevim enoksaparinatom in placebom niso ugotovili razlik v večjih krvavitvah.

Podaljšana profilaksa GVT po onkoloških operacijah

Dvojno slepo multicentrično preskušanje je primerjalo štiritedensko in enotedensko shemo profilakse z natrijevim enoksaparinatom glede varnosti in učinkovitosti pri 332 bolnikih, ki so imeli opravljeno elektivno operacijo zaradi raka v trebuhu ali medeničnem predelu. Bolniki so prejeli natrijev enoksaparinat (4.000 i.e. (40 mg) subkutano) na dan od 6 do 10 dni, potem pa so bili randomizirani na prejetje natrijevega enoksaparinata ali placeba za nadaljnjih 21 dni. Med 25. in 31. dnem je bila opravljena obojestranska venografija; v primeru pojava simptomov venske tromboembolije pa je bila lahko opravljena že prej. Bolnike so spremljali tri mesece. Štiritedenska profilaksa z natrijevim enoksaparinatom po operaciji raka v trebuhu ali medeničnem predelu je v primerjav z enotedensko profilakso z natrijevim enoksaparinatom značilno zmanjšala incidenco venografsko dokazane tromboze. Delež venskih tromboembolij na koncu dvojno slepe faze sta bila 12,0 % (n = 20) v skupini s placebom in 4,8 % (n = 8) v skupini z natrijevim enoksaparinatom, p = 0,02. Ta razlika se je ohranila tudi po treh mesecih [13,8 % v primerjavi s 5,5 % (n = 23 v primerjavi z 9), p = 0,01]. Med dvojno slepim obdobjem študije in med obdobjem spremljanja ni bilo razlik v deležih krvavitev ali drugih zapletov.

Profilaksa venske trombembolične bolezni pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo, zaradi katere je mogoče pričakovati omejeno mobilnost

V dvojno slepi, multicentrični študiji vzporednih skupin so natrijev enoksaparinat v odmerkih 2.000 i.e. (20 mg) ali 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano primerjali s placebom za profilakso GVT pri nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo med akutno boleznijo (opredeljeno kot prehojena razdalja < 10 metrov ≤ 3 dni). Študija je vključila bolnike s srčnim popuščanjem (razred III ali IV po NYHA), akutno dihalno odpovedjo ali zapleteno kronično respiratorno insuficienco oz. akutno okužbo ali akutno revmatično boleznijo, če so imeli vsaj en dejavnik tveganja za VTE (starost ≥ 75 let, rak, predhodna VTE, debelost, varikozne vene, hormonsko zdravljenje, kronično srčno popuščanje ali kronična dihalna odpoved).

Skupno sta bila v študijo vključena 1.102 bolnika in 1.073 bolnikov je bilo zdravljenih. Zdravljenje se je nadaljevalo od 6 do 14 dni (mediano trajanje 7 dni). Natrijev enoksaparinat v odmerku 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano je zmanjšal incidenco VTE značilno bolj kot placebo. Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 2.000 i.e. (20 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Natrijev enoksaparinat 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Placebo n (%)
Vsi zdravljeni nekirurški bolniki med akutno boleznijo	287 (100)	291(100)	288 (100)
Vse VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Vse GVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalne GVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venski trombembolični dogodki; obsegali so GVT, PE in smrt, za katero je bilo ocenjeno, da je posledica trombembolije * Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,0002			

Približno 3 mesece po vključitvi je ostala incidenca VTE v terapevtski skupini s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata značilno manjša kot v skupini s placebom.

Pojavljanje vseh krvavitev je bilo v skupini s placebom 8,6 %, v skupini z 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata 11,7 % in v skupini s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata 12,6 %, večjih krvavitev pa v prvi 1,1 %, v drugi 0,3 % in v tretji 1,7 %.

Zdravljenje GVT, s PE ali brez nje

V multicentrični študiji vzporednih skupin so 900 bolnikov z akutno GVT spodnje okončine, s PE ali brez nje, randomizirali na bolnišnično zdravljenje (i) z natrijevim enoksaparinatom 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano, (ii) z natrijevim enoksaparinatom 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur subkutano ali (iii) z intravenskim bolusom heparina (5.000 i.e.), ki mu je sledilo stalno infundiranje (uporabljeno tako, da je bil dosežen aPTČ od 55 do 85 sekund). Skupno je bilo v študiji randomiziranih 900 bolnikov in vsi so bili zdravljeni. Vsi bolniki so prejeli tudi natrijev varfarinat (odmerek prilagojen protrombinskemu času, tako da je bilo doseženo INR od 2,0 do 3,0), z začetkom v 72 urah po uvedbi natrijevega enoksaparinata ali običajnega heparinskega zdravljenja in z nadaljevanjem 90 dni. Natrijev enoksaparinat ali običajno heparinsko zdravljenje so uporabljali najmanj 5 dni in dokler ni bilo doseženo ciljno INR natrijevega varfarinata. Obe shemi z natrijevim enoksaparinatom sta bili enakovredni običajnemu heparinskemu zdravljenju, kar zadeva zmanjšanje tveganja za ponovno vensko trombembolijo (GVT in/ali PE). Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano n (%)	Natrijev enoksaparinat 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan subkutano n (%)	Heparin - glede na aPTČ prilagojeno intravensko zdravljenje n (%)
Vsi zdravljeni bolniki z GVT, s PE ali brez nje	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Vse VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Samo GVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalne GVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venski tromboembolični dogodek (GVT in/ali PE) *95-odstotna intervala zaupanja za razliko med zdravljenji za vse VTE sta bila: - natrijev enoksaparinat enkrat na dan v primerjavi s heparinom (-3,0 do 3,5) - natrijev enoksaparinat na 12 ur v primerjavi s heparinom (-4,2 do 1,7)			

Večjih krvavitev je bilo v skupini s 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) natrijevega enoksaparinata enkrat na dan 1,7 %, v skupini s 100 i.e./kg (1 mg/kg) natrijevega enoksaparinata dvakrat na dan 1,3 % in v skupini s heparinom 2,1 %.

Podaljšano zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njunega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom

V kliničnih preskušanjih z omejenim številom bolnikov je bil delež ponovitve VTE pri bolnikih, zdravljenih z enoksaparinom enkrat ali dvakrat na dan v obdobju 3 do 6 mesecev, primerljiv z deležem pri bolnikih, zdravljenih z varfarinom.

Učinkovitost v realnih življenjskih okoliščinah je bila ocenjena pri 4451 bolnikih s simptomatsko VTE in aktivnim rakom iz večnacionalnega registra bolnikov z VTE in drugimi vrstami tromboze (RIETE). 3526 bolnikov je prejelo enoksaparin subkutano v obdobju do 6 mesecev, 925 bolnikov pa je prejelo tinzaparin ali dalteparin subkutano. Od 3526 bolnikov, ki so bili zdravljeni z enoksaparinom, je 891 bolnikov prejelo začetno zdravljenje z odmerkom 1,5 mg/kg enkrat na dan in podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev (enkrat na dan, samostojno), 1854 bolnikov je prejelo začetni odmerek 1,0 mg/kg dvakrat na dan in podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev (dvakrat na dan, samostojno), 687 bolnikov pa je prejelo začetno zdravljenje z odmerkom 1,0 mg/kg dvakrat na dan in nato odmerek 1,5 mg/kg enkrat na dan (dvakrat na dan-enkrat na dan) kot tudi podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev. Do trenutka spremembe sheme uporabe, je povprečno zdravljenje trajalo 17 dni, mediano zdravljenje pa 8 dni. Občutnih razlik glede deleža ponovitve VTE med dvema skupinama ni bilo (glejte preglednico), enoksaparin pa je ustrezal vnaprej določenemu kriteriju za neinferiornost 1,5 (HR prilagojen glede na ustrezne spremenljivke 0,817, 95-odstotni interval zaupanja: 0,499-1,336). Statistika med dvema

skupinama ni pokazala občutnih razlik v relativnem tveganju za večje (smrtonosne in nesmrtonosne) krvavitve in za vse vzroke smrti (glejte preglednico).

Preglednica. Izidi varnosti in učinkovitosti iz študije RIETECAT

Izid	Enoksaparin n = 3526	Drugi NMH n = 925	Prilagojena razmerja ogroženosti za enoksaparin/ostale NMH [95-odstotni interval zaupanja]
Ponovitev VTE	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Večja krvavitev	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Manjša krvavitev	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Splošno število smrti	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

Pregled izidov po shemah zdravljenja iz študije RIETECAT, opravljene pri bolnikih, ki so zaključili 6-mesečno zdravljenje, je na voljo spodaj:

Preglednica. 6-mesečni izidi pri bolnikih, ki so zaključili 6-mesečno zdravljenje, po shemah zdravljenja

Izid N (%) (95-odstotni interval zaupanja)	Enoksaparin, vse scheme	Enoksaparin, vse sheme					NMH, dovoljeni v EU
		Enoksaparin, enkrat na dan	Enoksaparin, dvakrat na dan	Enoksaparin, dvakrat do enkrat na dan	Enoksaparin, enkrat do dvakrat na dan	Enoksaparin, več kot en prehod	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Ponovitev VTE	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 %)
Večja krvavitev (smrtonosna in nesmrtonosna)	111 (7,8 %) (6,4 % - 9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 % - 9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 % - 12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 % - 7,3 %)	1 (7,1 %) (0 % - 22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5 % - 27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 % - 6,1 %)
Manjše klinično pomembne krvavitve	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 %)
Vsi vzroki smrti	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 %)
Smrtna pljučna embolija ali smrt zaradi krvavitve	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 %)

Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST

V veliki multicentrični študiji so 3.171 bolnikov, vključenih v akutni fazi nestabilne angine pectoris ali miokardnega infarkta brez zobca Q, randomizirali na prejetje natrijevega enoksaparinata 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur ali nefrakcioniranega heparina intravensko s prilagoditvijo glede na aPTČ. V obeh skupinah so bolniki prejeli tudi 100 do 325 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan. Bolniki so se morali zdraviti v bolnišnici najmanj 2 dni in največ 8 dni, dokler se klinično stanje ni stabiliziralo, ni bila izvedena revaskularizacija ali bolnik ni bil odpuščen iz bolnišnice. Bolnike so morali spremljati do 30 dni. Natrijev enoksaparinat je v primerjavi s heparinom značilno zmanjšal skupno incidenco angine pectoris, miokardnega infarkta in smrti, z zmanjšanjem z 19,8 na 16,6 % (relativno zmanjšanje za 16,2 %) 14. dan. To zmanjšanje skupne incidence se je ohranilo po 30 dneh (s 23,3 na 19,8 %, relativno zmanjšanje tveganja 15 %).

Značilnih razlik glede večjih krvavitev ni bilo, čeprav so bile krvavitve na mestu subkutane injekcije pogostejše.

Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST

V veliki multicentrični študiji so 20.479 bolnikov s STEMI, primernih za fibrinolitično zdravljenje, za 48 ur randomizirali ali na natrijev enoksaparinat v enkratnem intravenskem bolusu 3.000 i.e. (30 mg) ter 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano, čemur je sledilo subkutano injiciranje 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur ali na nefrakcionirani heparin intravensko glede na aPTČ. Vsi bolniki so poleg tega vsaj 30 dni dobivali tudi acetilsalicilno kislino. Odmerjanje natrijevega enoksaparinata je bilo prilagojeno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in starejših bolnikih, starih vsaj 75 let. Subkutane injekcije natrijevega enoksaparinata so dobivali do odpusta iz bolnišnice ali največ osem dni (kar od tega je bilo prej).

4.716 bolnikom so naredili perkutano koronarno intervencijo in dobili so antitrombotično podporo s slepljenim zdravilom v preskušanju. Zato je morala biti za bolnike na natrijevem enoksaparinate PKI narejena na natrijevem enoksaparinate (brez menjave) in po shemi, oblikovani v predhodnih študijah – tj. brez dodatnega odmerjanja, če je bila zadnja subkutana uporaba manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, in intravenski bolus 30 i.e./kg (0,3 mg/kg) natrijevega enoksaparinata, če je bila zadnja subkutana uporaba več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Natrijev enoksaparinat je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom značilno zmanjšal incidenco primarnega opazovanega dogodka, sestavljenega dogodka smrti zaradi katerega koli vzroka ali ponovnega miokardnega infarkta v prvih 30 dneh po randomizaciji [9,9 odstotka v skupini z natrijevim enoksaparinate in 12,0 odstotkov v skupini z nefrakcioniranim heparinom] s 17-odstotnim relativnim zmanjšanjem tveganja ($p < 0,001$).

Koristi zdravljenja z natrijevim enoksaparinate, ki so se kazale s številnimi izidi učinkovitosti, so se pojavile po 48 urah: ob tem času je bilo relativno tveganje za ponovni miokardni infarkt 35 odstotkov manjše kot z nefrakcioniranim heparinom ($p < 0,001$).

Ugodni učinek natrijevega enoksaparinata na primarni opazovani dogodek je bil konsistenten po vseh ključnih podskupinah, vključno s starostjo, spolom, mestom infarkta, anamnezo sladkorne bolezni, anamnezo predhodnega miokardnega infarkta, vrsto uporabljenega fibrinolitika in časom do zdravljenja z zdravilom v preskušanju.

Natrijev enoksaparinat je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom pokazal značilno terapevtsko korist pri bolnikih, ki so imeli perkutano koronarno intervencijo v 30 dneh po randomizaciji (23-odstotno relativno zmanjšanje tveganja) ali so bili zdravljeni konzervativno (15-odstotno relativno zmanjšanje tveganja, $p = 0,27$ za interakcijo).

Delež sestavljenega opazovanega dogodka smrti, ponovnega miokardnega infarkta ali intrakranialne krvavitve (mera neto klinične koristi) v 30 dneh je bil v skupini z natrijevim enoksaparinate značilno manjši (10,1 %) kot v skupini s heparinom (12,2 %) ($p < 0,0001$), kar pomeni 17 % relativno zmanjšanje tveganja v korist zdravljenja z natrijevim enoksaparinate.

Incidenca večjih krvavitev je bila po 30 dneh v skupini z natrijevim enoksaparinatom značilno večja (2,1 %, $p < 0,0001$) kot v skupini s heparinom (1,4 %). Incidenca gastrointestinalnih krvavitev je bila v skupini z natrijevim enoksaparinatom večja (0,5 %) kot v skupini s heparinom (0,1 %), incidenca intrakranialnih krvavitev pa je bila v obeh skupinah podobna (0,8 % z natrijevim enoksaparinatom in 0,7 % s heparinom). Ugodni učinek natrijevega enoksaparinata na primarni opazovani dogodek, ugotovljen v prvih 30 dneh, se je ohranil med 12-mesečnim obdobjem spremljanja.

Okvara jeter

Glede na podatke iz literature je uporaba 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh B-C) varna in učinkovita za preprečevanje portalne venske tromboze. Zavedati pa se je treba, da imajo v literaturi objavljene študije lahko svoje omejitve. Pri bolnikih z okvaro jeter je potrebna previdnost, ker imajo ti bolniki večjo možnost za krvavitve (glejte poglavje 4.4), pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh A, B in C) pa niso izvedli formalnih študij za ugotavljanje odmerka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne značilnosti

Farmakokinetične parametre natrijevega enoksaparinata so raziskali predvsem, kar zadeva časovni potek plazemske aktivnosti anti-Xa, pa tudi aktivnosti anti-IIa, in sicer v priporočenih razponih odmerkov po enkratni in ponavljajoči se subkutani uporabi ter po enkratni intravenski uporabi. Farmakokinetična aktivnost anti-Xa in anti-IIa je bila kvantitativno določena z validiranimi amidolitičnimi metodami.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost natrijevega enoksaparinata po subkutani injekciji je na podlagi aktivnosti anti-Xa skoraj 100 %.

Uporabiti je mogoče različne odmerke in oblike ter odmerne sheme.

Povprečna največja aktivnost anti-Xa v plazmi se pojavi od 3 do 5 ur po subkutanem injiciranju in doseže po enkratni subkutani uporabi 2.000 i.e. (20 mg) približno 0,2 anti-Xa i.e./ml, po 4.000 i.e. (40 mg) približno 0,4 anti-Xa i.e./ml, po 100 i.e./kg (1 mg/kg) približno 1,0 anti-Xa i.e./ml in po 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) približno 1,3 anti-Xa i.e./ml.

Intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg), ki mu je takoj sledila subkutana uporaba 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur, je dosegel uvodno največjo raven aktivnosti anti-Xa 1,16 i.e./ml ($n = 16$) in povprečno izpostavljenost, ki je ustrezala 88 % tiste v stanju dinamičnega ravnovesja. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo drugi dan zdravljenja.

Po ponavljajoči se subkutani uporabi 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan in 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan pri zdravih prostovoljcih je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo 2. dan, povprečno razmerje izpostavljenosti pa je približno 15 % večje kot po enkratnem odmerku. Po ponavljajoči se subkutani uporabi 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo od 3. do 4. dne. Povprečna izpostavljenost je približno 65 % večja kot po enkratnem odmerku, povprečna največja raven aktivnosti anti-Xa je približno 1,2 i.e./ml in povprečna najmanjša raven okoli 0,52 i.e./ml.

Injicirana količina in koncentracija odmerka v razponu od 100 do 200 mg/ml pri zdravih prostovoljcih ne vplivata na farmakokinetične parametre.

Kaže, da je farmakokinetika natrijevega enoksaparinata v priporočenem območju odmerka linearna.

Intraindividualna in interindividualna variabilnost sta majhni. Po ponavljajoči se subkutani uporabi se zdravilo ne kopiči.

Plazemska aktivnost anti-IIa je po subkutani uporabi približno desetkrat manjša kot aktivnost anti-Xa. Povprečna največja raven aktivnosti anti-IIa se pojavi približno 3 do 4 ure po subkutanem injiciranju in doseže po večkratni uporabi 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan 0,13 i.e./ml in po uporabi 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan 0,19 i.e./ml.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata je približno 4,3 litra in je podoben volumnu krvi.

Biotransformacija

Natrijev enoksaparinat se presnovi predvsem v jetrih z desulfuracijo in/ali depolimerizacijo v vrste z manjšo molekulsko maso in veliko manjšo biološko močjo.

Izločanje

Natrijev enoksaparinat je snov z majhnim očistkom; povprečni očistek anti-Xa iz plazme po 6-urni intravenski infuziji 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) je 0,74 l/h.

Kaže, da je odstranjevanje enofazno; razpolovni čas je od 5 ur po uporabi enkratnega subkutanega odmerka do približno 7 ur po ponavljajočem se odmerjanju.

Ledvični očistek aktivnih fragmentov predstavlja okrog 10 % uporabljenega odmerka, celotno ledvično izločanje aktivnih in neaktivnih fragmentov pa 40 % odmerka.

Posebne populacije bolnikov

Starejše osebe

Na podlagi rezultatov analize populacijske farmakokinetike se kinetični profil natrijevega enoksaparinata pri starejših preiskovancih ne razlikuje od tistega pri mlajših, če je delovanje ledvic normalno. Ker pa je znano, da se delovanje ledvic s starostjo zmanjšuje, je odstranjevanje natrijevega enoksaparinata pri starejših bolnikih lahko upočasnjeno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

V raziskavi bolnikov z napredovalo cirozo, zdravljenih s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata enkrat na dan, je bila hujša okvara jeter (ocenjena s kategorijami po Child-Pughu) povezana z zmanjšanjem največje aktivnosti anti-Xa. To zmanjšanje so pripisali predvsem zmanjšanju ravni ATIII zaradi zmanjšane sinteze ATIII pri bolnikih z okvaro jeter.

Okvara ledvic

V stanju dinamičnega ravnovesja so ugotovili linearno povezanost med plazemskim očistkom anti-Xa in očistkom kreatinina, kar kaže na zmanjšan očistek natrijevega enoksaparinata pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic. Izpostavljenost anti-Xa, kot jo kaže AUC, je po ponavljajoči se subkutani uporabi odmerkov 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan pri blagi (očistek kreatinina 50-80 ml/min) in zmerni (očistek kreatinina 30-50 ml/min) okvari ledvic malenkostno povečana. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je AUC v stanju dinamičnega ravnovesja bistveno večja, povprečno za 65 % po večkratni subkutani uporabi odmerkov 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Hemodializa

Farmakokinetika natrijevega enoksaparinata je bila po enkratnih intravenskih odmerkih 25 i.e., 50 i.e. ali 100 i.e./kg (0,25, 0,50 ali 1,0 mg/kg) podobna kot v kontrolni populaciji, toda AUC je bila dvakrat večja kot v kontrolni populaciji.

Telesna masa

Po večkratni subkutani uporabi 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan je povprečna AUC aktivnosti anti-Xa v stanju dinamičnega ravnovesja pri debelih zdravih prostovoljcih (ITM 30-48 kg/m²) malenkostno večja kot pri nedebljih kontrolnih osebah, največja raven aktivnosti anti-Xa v plazmi pa ni povečana. Pri debelih osebah je za telesno maso korigirani očistek po subkutani uporabi manjši.

Če so uporabili odmerjanje, ki ni bilo korigirano za telesno maso, so po enkratnem subkutanem odmerku 4.000 i.e. (40 mg) ugotovili izpostavljenost anti-Xa, ki je bila pri ženskah z majhno telesno maso (< 45 kg) 52 % večja in pri moških z majhno telesno maso (< 57 kg) 27 % večja kot pri kontrolnih osebah z normalno telesno maso (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Med sočasno uporabljenim natrijevim enoksaparinatom in trombolitiki niso opazili farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Poleg antikoagulantnega učinka natrijevega enoksaparinata niso ugotovili znakov neželenih učinkov ne v 13-tedenski študiji toksičnosti subkutane uporabe 15 mg/kg/dan pri podganah in psih ne v 26-tedenskih študiji toksičnosti subkutane in intravenske uporabe 10 mg/kg/dan pri podganah in opicah.

Natrijev enoksaparinat v testiranjih *in vitro* (vključno z Amesovim testom in testom naprednih mutacij na mišjih limfomskih celicah) ni pokazal mutagenosti; prav tako na podlagi *in vitro* testa kromosomskih aberacij človeških limfocitov ter *in vitro* testa kromosomskih aberacij na podganjem kostnem mozgu ni pokazal klastogenosti.

Študije odmerkov do 30 mg/kg/dan natrijevega enoksaparinata, izvedene pri brejih podganah in kuncih, niso pokazale teratogenih učinkov ali fetotoksičnosti. Ugotovljeno je bilo, da natrijev enoksaparinat v subkutanih odmerkih do 20 mg/kg/dan ne vpliva na plodnost ali sposobnost razmnoževanja podganjih samcev in samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Subkutano injiciranje

Zdravila Inhixa ne smete mešati z drugimi zdravili.

Intravensko (bolusno) injiciranje – samo za indikacijo akutni STEMI

Natrijev enoksaparin lahko varno dovajamo z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, ali 5 % glukozo v vodi za injiciranje (glejte poglavje 4.2).

6.3 Rok uporabnosti

Napolnjena injekcijska brizga

3 leti

Zdravilo, razredčeno z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje ali 5-odstotno glukozo v vodi za injiciranje

8 ur

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,8 ml raztopine v:

- graduirani injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutyla in z rdečim polipropilenskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z napravo za preprečevanje vboda po injiciranju ali ročni ščitnik igle; ali
- graduirani injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutyla in z belym polikarbonatskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z UltraSafe Passive napravo za preprečevanje vboda po injiciranju.

Pakiranje po:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg s pripomočkom za zaščito igle
- 6, 10, 12, 20, 24 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle
- 2 in 10 napolnjenih injekcijskih brizg s UltraSafe Passive pripomočkom za zaščito igle

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

NAVODILA ZA UPORABO: NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo brez pripomočka za zaščito igle

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na obojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v

- bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

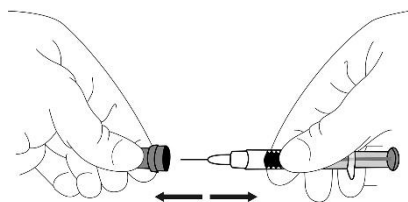
Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

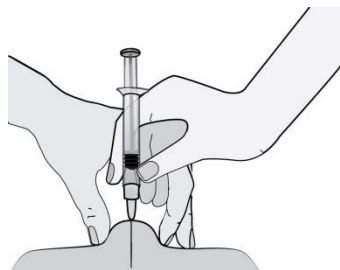


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

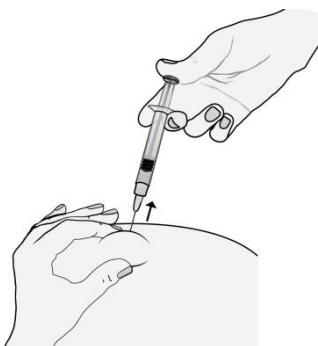
- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnite bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.
- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven.



Podplutbe preprečite tako, da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo in s pripomočkom za zaščito igle

Vaša napolnjena injekcijska igla je opremljena s pripomočkom za zaščito igle, ki služi za zaščito pred vbodom z iglo.

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

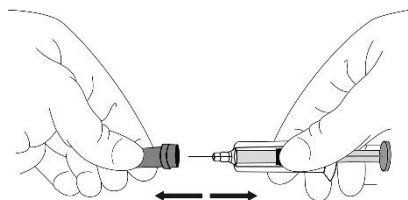
- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z

mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

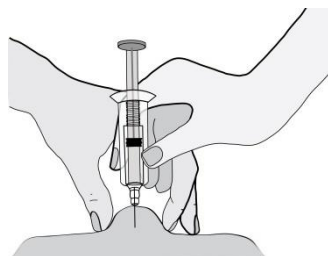


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

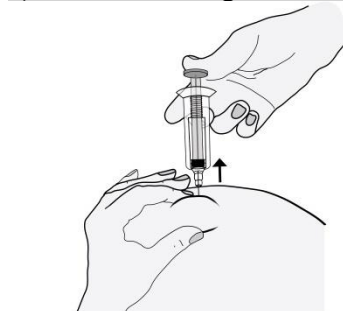
Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnite bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

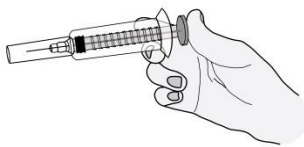
- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven. Ne prenehajte pritiskati na bat!



Podplutbe preprečite, tako da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Močno stisnite bat. Varovalo konice, ki je v obliki plastičnega valja, bo avtomatsko zdrsnilo na konico in jo v celoti pokrilo.

"CLICK"



- 11) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo z UltraSafe pripomočkom za zaščito igle

Vaša napolnjena injekcijska igla je opremljena s UltraSafe Passive pripomočkom za zaščito igle, ki služi za zaščito pred vbodom z iglo.

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

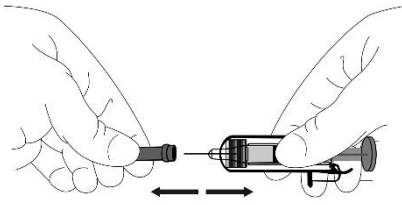
Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

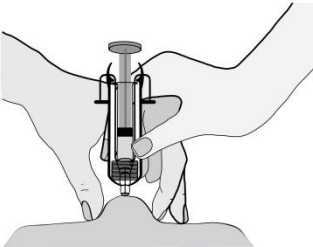


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

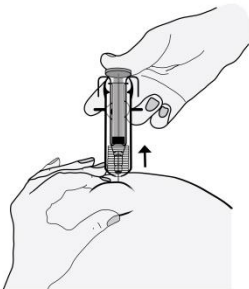
Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnete bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven. Ne prenehajte pritiskati na bat!



Podplutbe preprečite, tako da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Izpustite bat in pustite, da se brizga pomakne navzor, dokler celotna igla ni pokrita in se ne zaskoči.



- 11) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo in z ročno aktiviranim pripomočkom za zaščito igle

Vaša napolnjena injekcijska igla je opremljena z ročno aktiviranim pripomočkom za zaščito igle, ki služi za zaščito pred vbodom z iglo.

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

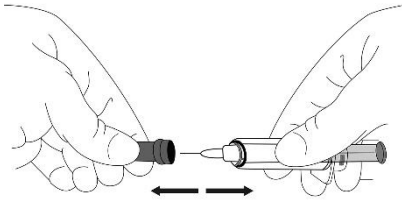
Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavrzite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

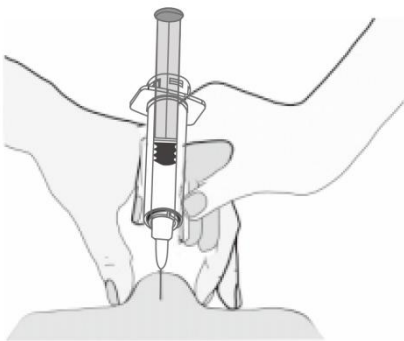


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

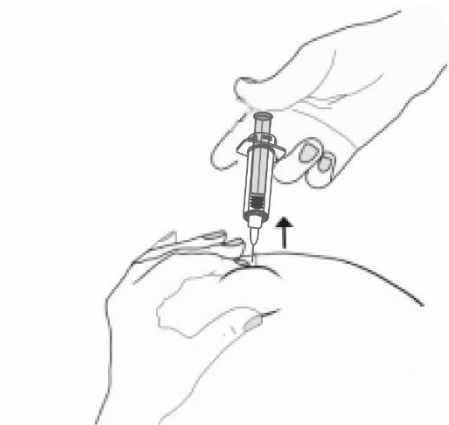
Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



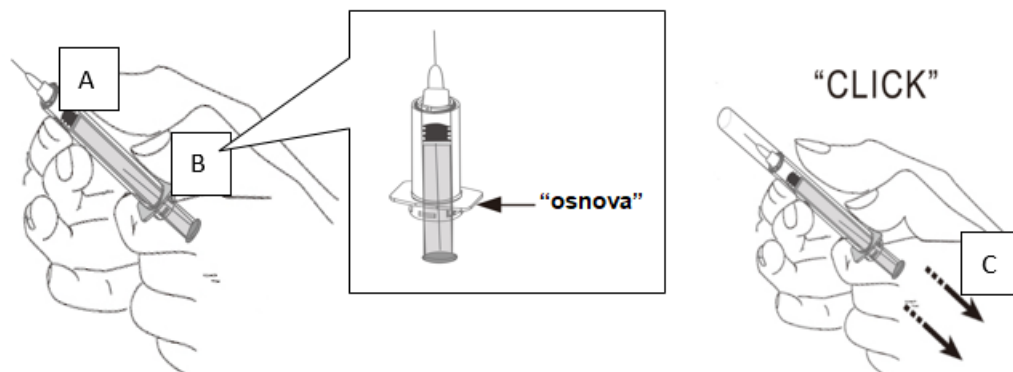
- 8) S palcem pritisnite bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven. Ne prenehajte pritiskati na bat!



Podplutbe preprečite, tako da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10)** Z eno roko trdno držite cev brizge (A). Z drugo roko primite podlago, "krila" brizge (B) in povlecite podlago, dokler ne zaslišite klika (C). Zdaj je uporabljena igla popolnoma zaščitena.



- 11)** Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, ga odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1132/007
EU/1/16/1132/008
EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029
EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/039
EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093
EU/1/16/1132/103
EU/1/16/1132/104
EU/1/16/1132/105
EU/1/16/1132/106

EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15/09/2016

Datum zadnjega podaljšanja: 26/08/2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Inhixa 10.000 i.e. (100 mg)/1 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

10.000 i.e./ml (100 mg/ml) raztopina za injiciranje

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10.000 i.e. aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata (to ustreza 100 mg) v 1 ml vode za injekcije.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Natrijev enoksparinat je biološka snov, dobljena z alkalno depolimerizacijo heparinovega benzilestra, pridobljenega iz črevesne sluznice svinj.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (injekcija)
Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Inhixa je indicirano pri odraslih za:

Profilakso venske trombembolične bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem, zlasti po ortopedskih ali splošnih operacijah, vključno z operacijami zaradi raka.

Profilakso venske trombembolične bolezni pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo (npr. z akutnim srčnim popuščanjem, respiratorno insuficienco, hudimi okužbami ali revmatskimi boleznimi) in zmanjšano mobilnostjo, ki imajo povečano tveganje za vensko trombembolijo.

Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE), razen PE, ki bo verjetno zahtevala trombolitično zdravljenje ali operacijo.

Podaljšano zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njunega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom.

Preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Akutni koronarni sindrom:

- Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST (NSTEMI) v kombinaciji s peroralno acetilsalicilno kislino.

Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST (STEMI), vključno z bolniki, ki bodo zdravljeni konzervativno ali s poznejšo perkutano koronarno intervencijo (PKI).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Profilaksa venske trombembolične bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem

Tveganje za trombembolijo je mogoče pri posameznem bolniku oceniti z validiranim modelom stratifikacije tveganja.

Za bolnike z zmernim tveganjem za tromboembolijo je priporočen odmerek natrijevega enoksaparinata 2.000 i.e. (20 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji. Dokazano je, da je predoperacijska uvedba (2 uri pred operacijo) 2.000 i.e. natrijevega enoksaparinata (20 mg) pri operacijah z zmernim tveganjem učinkovita in varna.

Pri bolnikih z zmernim tveganjem je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinom nadaljevati vsaj še 7 do 10 dni, ne glede na stanje okrevanja (npr. mobilnost). S profilakso je treba nadaljevati, dokler bolnikova mobilnost ni več bistveno zmanjšana.

Če ima bolnik veliko tveganje za tromboembolijo, je priporočen odmerek natrijevega enoksaparinata 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji; uporaba naj se po možnosti začne 12 ur pred operacijo. Če obstaja potreba po uvedbi profilakse z natrijevim enoksaparinom več kot 12 ur pred operacijo (npr. bolniki z velikim tveganjem, ki čakajo na odloženo ortopedsko operacijo), je treba zadnjo injekcijo dati najpozneje 12 ur pred operacijo in uporabo znova začeti 12 ur po operaciji.

- Pri bolnikih z večjo ortopedsko operacijo je priporočljiva podaljšana tromboprofilaksa do 5 tednov.
- Pri bolnikih z velikim tveganjem za vensko tromboembolijo (VTE) s trebušno ali medenično operacijo zaradi raka je priporočljiva podaljšana tromboprofilaksa do 4 tedne.

Profilaksa venske tromboembolije pri nekirurških bolnikih

Priporočen odmerek natrijevega enoksaparinata je 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji. Zdravljenje z natrijevim enoksaparinom se predpiše za vsaj 6 do 14 dni, ne glede na stanje okrevanja (npr. mobilnost). Korist zdravljenja, daljšega od 14 dni, ni ugotovljena.

Zdravljenje GVT in PE

Natrijev enoksaparinat je mogoče uporabiti v subkutani injekciji 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan ali v dveh injekcijah po 100 i.e./kg (1 mg/kg) na dan.

Shemo mora zdravnik izbrati na podlagi ocene posameznega bolnika, vključno z ovrednotenjem tveganja za tromboembolijo in tveganja za krvavitev. Pri bolnikih brez zapletov, z majhnim tveganjem za ponovitev VTE je priporočljivo uporabiti odmerno shemo 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan. Pri vseh drugih bolnikih, npr. debelih bolnikih, bolnikih s simptomatsko PE, rakom, ponovno VTE ali proksimalno trombozo (vena iliaca), je priporočljivo uporabiti odmerno shemo 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan.

Zdravljenje z natrijevim enoksaparinom se predpiše za povprečno 10 dni. Ko je ustrezno, je treba uvesti peroralne antikoagulate (glejte "Prehod med natrijevim enoksaparinom in peroralnimi antikoagulantmi" na koncu poglavja 4.2).

Pri podaljšanem zdravljenju globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanju njenega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom morajo zdravniki previdno oceniti tveganje za tromboembolijo in tveganje za krvavitev pri posameznem bolniku.

Priporočen odmerek je 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan v subkutani injekciji v obdobju 5 do 10 dni, nato pa 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano v obdobju do 6 mesecev. Po 6 mesecih antikoagulantnega zdravljenja je potrebno ponovno oceniti njegove koristi.

Preprečevanje nastanka krvnih strdkov med hemodializo

Priporočen odmerek je 100 i.e./kg (1 mg/kg) natrijevega enoksaparinata.

Bolnikom, ki imajo veliko tveganje za krvavitev, je treba odmerek zmanjšati na 50 i.e./kg (0,5 mg/kg) v primeru dvojnega žilnega dostopa ali na 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) v primeru enojnega žilnega dostopa.

Med hemodializo je treba natrijev enoksaparinat vbrizgati v arterijsko linijo sistema, in sicer na začetku dializiranja. Učinek tega odmerka po navadi zadošča za 4-urno dializo, a če se pojavijo fibrinski obročki, npr. po dializi, ki je daljša kot po navadi, je mogoče dati dodaten odmerek od 50 do 100 i.e./kg (0,5 do 1 mg/kg).

Podatkov o bolnikih, ki bi uporabljali natrijev enoksaparinat za profilakso ali zdravljenje in med hemodializami, ni.

Akutni koronarni sindrom: Zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI ter zdravljenje akutnega STEMI

Za zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur v subkutani injekciji, dani v kombinaciji z antiagregacijskim zdravljenjem. Zdravljenje mora trajati vsaj 2 dni, nadaljevati ga je treba do klinične stabilizacije. Običajno traja zdravljenje od 2 do 8 dni.

Acetilsalicilna kislina je priporočljiva za vse bolnike brez kontraindikacij, in sicer v začetnem peroralnem polnilnem odmerku od 150 do 300 mg (pri bolnikih, ki še niso prejeli acetilsalicilne kisline) in v vzdrževalnem odmerku od 75 do 325 mg/dan dolgoročno, ne glede na strategijo zdravljenja.

Za zdravljenje akutnega STEMI je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata enkratno intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg) in 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano, nato pa 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur (največ 10.000 i.e. (100 mg) za vsakega od prvih dveh subkutanih odmerkov). Sočasno je treba uporabiti ustrezno antiagregacijsko zdravljenje, na primer peroralno acetilsalicilno kislino (od 75 do 325 mg enkrat na dan), če ni kontraindicirano. Priporočeno trajanje zdravljenja je 8 dni ali do odpusta iz bolnišnice, kar od tega je prej. Kadar je natrijev enoksaparinat uporabljen s trombolitikom (specifičnim ali nespecifičnim za fibrin), ga je treba dati v obdobju od 15 minut pred do 30 minut po začetku fibrinolitičnega zdravljenja.

- Za odmerke pri bolnikih, starih ≥ 75 let, glejte odstavek "Starejše osebe".
- Če je bil pri bolnikih, zdravljenih s PKI, zadnji subkutani odmerek natrijevega enoksaparinata uporabljen manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, dodatno dajanje ni potrebno. Če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem, je treba dati intravenski bolus 30 i.e./kg (0,3 mg/kg) natrijevega enoksaparinata.

Posebne populacije bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega enoksaparinata pri pediatrični populaciji nista bili dokazani.

Starejše osebe

Starejšim bolnikom odmerka ni treba zmanjšati za nobeno indikacijo razen za STEMI; izjema so bolniki, ki imajo okvarjeno delovanje ledvic (glejte spodaj "Okvara ledvic" in poglavje 4.4).

Za zdravljenje akutnega STEMI pri starejših bolnikih, starih ≥ 75 let, se ne sme uporabiti začetnega intravenskega bolusa. Odmerjanje začnite s 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) subkutano na 12 ur (največ 7.500 i.e. (75 mg) za vsakega od prvih dveh subkutanih odmerkov, nato pa 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) subkutano za preostale odmerke). Za odmerke pri starejših bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic glejte "Okvara ledvic", spodaj, in poglavje 4.4.

Okvara jeter

Podatkov o bolnikih z okvaro jeter je malo (glejte poglavji 5.1 in 5.2), zato je pri takšnih bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Huda okvara ledvic

Natrijev enoksaparinat ni priporočljiv za bolnike s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), ker za to populacijo ni dovolj podatkov o drugih uporabah razen za preprečevanje nastanka krvnih strdkov pri zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Preglednica za odmerke pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15-30 ml/min):

<u>Indikacija</u>	<u>Odmerna shema</u>
Profilaksa venske trombembolične bolezni	2.000 i.e. (20 mg) subkutano enkrat na dan
Zdravljenje GVT in PE	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Zdravljenje akutnega STEMI (bolniki, mlajši od 75 let)	1 x intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg) in obenem 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano, nato 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano na 24 ur
Zdravljenje akutnega STEMI (bolniki, starejši od 75 let)	Brez začetnega intravenskega bolusa 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano, nato 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano na 24 ur

Priporočene prilagoditve odmerkov ne veljajo, če je indikacija hemodializa.

Zmerna in blaga okvara ledvic

Čeprav pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina 30-50 ml/min) ali blago (očistek kreatinina 50-80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi, je priporočljivo natančno klinično spremljanje.

Način uporabe

Zdravilo Inhixa ni indicirano za intramuskularno uporabo in ga ne smete dajati po tej poti.

Za profilakso venske trombembolične bolezni po operaciji, za zdravljenje GVT in PE, za podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom, ter za zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI je treba natrijev enoksaparinat injicirati subkutano.

Zdravljenje akutnega STEMI je treba začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.

Za preprečevanje nastanka strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo se daje skozi arterijsko linijo v dializni obtok.

Napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo je pripravljena za takojšnjo uporabo.

Pri uporabi ampul ali večodmernih vial je za odvzem ustrezne količine zdravila priporočljivo uporabiti tuberkulinsko ali drugo enakovredno brizgo.

Postopek subkutanega injiciranja

Zaželeno je, da bolnik med injiciranjem leži. Natrijev enoksaparinat se daje z globoko subkutano injekcijo.

Pri uporabi napolnjene injekcijske brizge iz nje pred injiciranjem ne smete poskušati odstraniti zračnega mehurčka, da ne pride do izgube zdravila. Če potrebna količina zdravila za injiciranje zahteva prilagoditev glede na bolnikovo telesno maso, uporabite graduirano napolnjeno injekcijsko brizgo, s katero boste

potrebno količino dosegli tako, da boste pred injiciranjem zavrgli odvečno količino. Ne pozabite, da v nekaterih primerih zaradi graduacije na brizgi ni mogoče nastaviti točnega odmerka; v takšnem primeru je treba količino zaokrožiti na najbližjo graduacijo.

Injicirati je treba izmenjaje v levi in desni anterolateralni ali posterolateralni del trebušne stene.

Celotno dolžino igle navpično zabodite v kožno gubo, ki jo nežno držite med palcem in kazalcem. Kožne gube ne smete izpustiti, dokler injiciranje ni končano. Mesta injiciranja po injiciranju ne drgnite.

Opomba za napolnjene injekcijske brizge, opremljene z avtomatskim varnostnim sistemom: Varnostni sistem se sproži na koncu injiciranja (glejte navodila v poglavju 6.6).

V primeru samoinjiciranja je treba bolniku naročiti, naj upošteva navodila v navodilu za uporabo, priloženem v pakiranju zdravila.

Intravensko (bolusno) injiciranje (samo za indikacijo akutni STEMI):

Zdravljenje akutnega STEMI je treba začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.

Za intravensko injiciranje je mogoče uporabiti ali večodmerno vialo ali napolnjeno injekcijsko brizgo. Natrijev enoksaparinat je treba dati po intravenski liniji. Ne smete ga mešati ali uporabiti sočasno z drugimi zdravili. Da boste preprečili možno mešanje natrijevega enoksaparinata z drugimi zdravili, morate intravenski dostop sprati z zadostno količino 9 mg/ml (0,9%) natrijevega klorida ali glukoze v vodi za injiciranje, in sicer pred dajanjem intravenskega bolusa natrijevega enoksaparinata in po njem, da boste nastavek očistili zdravila. Natrijev enoksaparinat lahko varno daste z normalno raztopino natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9 %) ali 5 % glukozo v vodi za injiciranje.

Začetni bolus 3.000 i.e. (30 mg)

Za injiciranje začetnega bolusa 3.000 i.e. (30 mg) natrijevega enoksaparinata z graduirano napolnjeno injekcijsko brizgo je treba iztisniti odvečno količino, tako da bo v brizgi ostalo le 3.000 i.e. (30 mg). Odmerek 3.000 i.e. (30 mg) lahko potem neposredno injicirate v intravensko linijo.

Dodaten bolus za PKI, če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem

Bolniki, zdravljeni s PKI, morajo dobiti dodaten intravenski odmerek 30 i.e./kg (0,3 mg/kg), če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Da bi zagotovili točnost majhnih injiciranih količin, je zdravilo priporočljivo razredčiti na 300 i.e./ml (3 mg/ml).

Za pripravo raztopine 300 i.e./ml (3 mg/ml) z uporabo napolnjene injekcijske brizge s 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata je priporočljivo uporabiti 50-ml infuzijsko vrečko (tj. z uporabo raztopine natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9 %) ali 5 % glukoze v vodi za injiciranje) takole:

Iz infuzijske vrečke z brizgo odvzemet 30 ml in to tekočino zavržite. Injicirajte celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge s 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata v 20 ml, ki so preostali v vrečki. Vsebinsko vrečke obzirno premešajte. Z brizgo, s katero boste zdravilo injicirali v intravensko linijo, vzemite iz vrečke potrebno količino razredčene raztopine.

Ko je razredčenje končano, lahko količino, ki jo je treba injicirati, izračunate po formuli [količina razredčene raztopine (ml) = bolnikova telesna masa (kg) x 0,1], ali uporabite spodnjo preglednico. Raztopino je priporočljivo pripraviti tik pred uporabo.

Količina, ki jo je treba injicirati v intravensko linijo po dokončanem razredčenju na koncentracijo 300 i.e. (3 mg)/ml.

Telesna masa	Potrebni odmerek: 30 i.e./kg (0,3 mg/kg)		Količina, ki jo je treba injicirati, če je razredčenje opravljeno na končno koncentracijo 300 i.e. (3 mg) / ml
[kg]	i.e.	[mg]	[ml]
45	1.350	13,5	4,5
50	1.500	15	5
55	1.650	16,5	5,5
60	1.800	18	6
65	1.950	19,5	6,5
70	2.100	21	7
75	2.250	22,5	7,5
80	2.400	24	8
85	2.550	25,5	8,5
90	2.700	27	9
95	2.850	28,5	9,5
100	3.000	30	10
105	3.150	31,5	10,5
110	3.300	33	11
115	3.450	34,5	11,5
120	3.600	36	12
125	3.750	37,5	12,5
130	3.900	39	13
135	4.050	40,5	13,5
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

Injiciranje v arterijsko linijo

Skozi arterijsko linijo se zdravilo v dializni obtok aplicira za preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in peroralnimi antikoagulantmi

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in antagonisti vitamina K (VKA – Vitamin K Antagonists)

Za nadzor nad učinkom VKA je treba pooprčiti klinični nadzor in laboratorijske preiskave (protrombinski čas, izražen kot internacionalno normalizirano razmerje [INR]).

Ker je potreben določen čas, preden VKA doseže svoj največji učinek, je treba uporabo natrijevega enoksaparinata nadaljevati v stalnem odmerku, dokler je potrebno, da bi vrednost INR v dveh zaporednih testiranjih ohranili znotraj želenega terapevtskega območja za konkretno indikacijo.

Bolnikom, ki trenutno prejemajo VKA, je treba VKA ukiniti in jim prvi odmerek natrijevega enoksaparinata dati, ko se vrednost INR zniža pod terapevtsko območje.

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in neposrednimi peroralnimi antikoagulantmi (DOAC – Direct Oral Anticoagulants)

Bolnikom, ki trenutno prejemajo natrijev enoksaparinat, slednjega ukinite in uvedite DOAC od 0 do 2 uri pred časom, ko bi bil na vrsti naslednji redni odmerek natrijevega enoksaparinata (v skladu z navodili za uporabo DOAC).

Bolnikom, ki trenutno prejemajo DOAC, je treba dati prvi odmerek natrijevega enoksaparinata ob času, ko bi bil na vrsti naslednji odmerek DOAC.

Uporaba v primeru spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulantno zdravljenje v okviru epiduralne ali spinalne anestezije/analgezije ali lumbalne punkcije, je zaradi tveganja za nevraksialne hematome priporočljiv skrben nevrološki nadzor (glejte poglavje 4.4).

- *V odmerkih, ki se uporabljajo za profilakso*

Med zadnjo injekcijo natrijevega enoksaparinata v profilaktičnih odmerkih in vstavitvijo igle ali katetra mora miniti vsaj 12 ur brez punkcij.

V primeru kontinuiranih tehnik je potreben podoben odlog vsaj 12 ur pred odstranitvijo katetra.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min pride v poštev podvojitev časa do punkcije/namestitve ali odstranitve katetra na vsaj 24 ur.

Dvourni predoperacijski uvedba 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata ni združljiva z nevraksialno anestezijo.

- *V odmerkih, ki se uporabljajo za zdravljenje*

Med zadnjo injekcijo natrijevega enoksaparinata v kurativnih odmerkih in vstavitvijo igle ali katetra mora miniti vsaj 24 ur brez punkcij (glejte tudi poglavje 4.3).

V primeru kontinuiranih tehnik je potreben podoben odlog 24 ur pred odstranitvijo katetra.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min pride v poštev podvojitev časa do punkcije/namestitve ali odstranitve katetra na vsaj 48 ur.

Bolniki, ki prejemajo odmerke dvakrat na dan (tj. 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) dvakrat na dan ali 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan), morajo izpustiti drugi odmerek natrijevega enoksaparinata, da se zagotovi zadosten presledek med namestitvijo ali odstranitvijo katetra.

Ob teh časih so koncentracije anti-Xa še zaznavne in takšni odlogi niso zagotovilo, da se ne bo pojavil nevraksialni hematoma.

Prav tako ne uporabljajte natrijevega enoksaparinata, dokler ne minejo vsaj 4 ure po spinalni/epiduralni punkciji ali odstranitvi katetra. Odlog mora temeljiti na oceni koristi in tveganja, ki vključuje tako tveganje za trombozo kot tveganje za krvavitev, upošteva poseg in bolnikove dejavnike tveganja.

4.3 Kontraindikacije

Natrijev enoksaparinat je kontraindiciran pri bolnikih s:

- Preobčutljivostjo za natrijev enoksaparinat, heparin ali njegove derivate, vključno z nizkomolekularnimi heparini (NMH), ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Anamnezo imunske, s heparinom izzvane trombocitopenije (HIT) v zadnjih 100 dneh ali prisotnost protiteles v obtoku (glejte tudi poglavje 4.4).
- Aktivno, klinično pomembno krvavitvijo in stanji, povezanimi z velikim tveganjem za krvavitev, vključno z nedavno hemoragično možgansko kapjo, gastrointestinalno razjedo, prisotnostjo maligne novotvorbe z velikim tveganjem za krvavitev, nedavno operacijo na možganih, hrbtnem mozgu ali očeh, znanimi varicami požiralnika ali sumom nanje, arteriovenskimi malformacijami, žilnimi anevrizmami ali pomembnimi intraspinalnimi ali intracerebralnimi žilnimi nepravilnostmi.
- Spinalno ali epiduralno anestezijo ali lokoregionalno anestezijo v primeru uporabe natrijevega enoksaparinata v predhodnih 24 urah (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

NMH so biološka zdravila. Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošno

Natrijevega enoksaparinata ni mogoče uporabljati medsebojno zamenljivo (enota za enoto) z drugimi NMH. Ta zdravila se med seboj razlikujejo po postopku izdelave, molekulski masi, specifični aktivnosti anti-Xa in anti-IIa, enotah, odmerkih ter klinični učinkovitosti in varnosti. Posledica tega so razlike v farmakokinetiki in spremljajočih bioloških učinkih (npr. antitrombinsko delovanje in medsebojno delovanje s trombociti). Zato sta potrebni posebna pozornost in upoštevanje navodil za uporabo, specifičnih za vsako lastniško zdravilo.

Anamneza HIT (> 100 dni)

Uporaba natrijevega enoksaparinata je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo v anamnezi imunsko HIT v zadnjih 100 dneh, ali imajo protitelesa v obtoku (glejte poglavje 4.3). Protitelesa v obtoku lahko ostanejo prisotna več let.

Natrijev enoksaparinat je treba skrajno previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo (> 100 dni) heparinsko izzvane trombocitopenije brez protiteles v obtoku. Odločitev za uporabo natrijevega enoksaparinata sme biti v takšnem primeru narejena le po natančni oceni koristi in tveganja ter po razmisleku o drugih, neheparinskih možnostih zdravljenja (npr. natrijev danaparoid ali lepirudin).

Nadziranje števila trombocitov

Pri bolnikih z rakom in s številom trombocitov pod 80 G/L je treba primernost uporabe antikoagulantnega zdravljenja presoditi za vsak primer posebej, priporočljivo pa je tudi natančno spremljanje.

Tudi pri NMH obstaja tveganje za HIT, posredovano s protitelesi. Če se trombocitopenija pojavi, se to po navadi zgodi med 5. in 21. dnem po začetku zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom.

Tveganje za HIT je večje pri bolnikih po operaciji in predvsem po operacijah na srcu ter pri onkoloških bolnikih.

Zato je pred začetkom zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom in redno med zdravljenjem priporočljivo kontrolirati število trombocitov.

V primeru kliničnih simptomov, ki nakazujejo HIT (kakrašen koli nov pojav arterijske in/ali venske tromboembolije, kakršna koli boleča kožna sprememba na mestu injiciranja, kakršna koli alergijska ali anafilaktoidna reakcija na zdravljenje), je treba kontrolirati število trombocitov. Bolniki se morajo zavedati, da se lahko pojavijo takšni simptomi, in vedeti, da morajo v takšnem primeru obvestiti svojega splošnega zdravnika.

Če se pojavi potrjeno občutno zmanjšanje števila trombocitov (30 do 50 % začetnega števila), je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nemudoma prekiniti in bolnik mora preiti na drugo, neheparinsko antikoagulantno zdravljenje.

Krvavitev

Tako kot pri drugih antikoagulantih se lahko kjer koli v telesu pojavi krvavitev. Če se pojavi krvavitev, je treba ugotoviti njen vir in uvesti ustrezno zdravljenje.

Tako kot druge antikoagulate je treba tudi natrijev enoksaparinat previdno uporabljati pri stanjih, povezanih z večjo možnostjo za krvavitve; takšna so npr.:

- okvarjena hemostaza,
- anamneza peptične razjede,
- nedavna ishemična možganska kap,

- huda arterijska hipertenzija,
- nedavna diabetična retinopatija,
- nevrolška ali oftalmološka operacija,
- sočasna uporaba zdravil, ki poslabšajo hemostazo (glejte poglavje 4.5).

Laboratorijske preiskave

V odmerkih, uporabljenih za profilakso venske trombembolije, natrijev enoksaparinat ne vpliva pomembno na čas krvavitve in preiskave celotne koagulacije krvi. Prav tako ne vpliva na agregacijo trombocitov ali vezavo fibrinogena na trombocite.

Med uporabo večjih odmerkov se lahko pojavi podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ) in aktiviranega časa strjevanja (ACT – *activated clotting time*). Podaljšanje aPTČ in ACT ne korelirata linearno z večanjem antitrombotičnega delovanja natrijevega enoksaparinata, zato sta neprimerna in nezanesljiva za spremljanje njegovega delovanja.

Spinalna/epiduralna anestezija ali lumbalna punkcija

Spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije se ne sme opraviti v 24 urah po uporabi terapevtskih odmerkov natrijevega enoksaparinata (glejte poglavje 4.3).

Med sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in spinalne/epiduralne anestezije ali spinalne punkcije so bili opisani nevraksialni hematomi, ki so povzročili dolgotrajno ali trajno paralizo. Ti učinki se redko pojavijo med uporabo natrijevega enoksaparinata v odmerku do 4.000 i.e. (40 mg) na dan ali manj.

Tveganje za te učinke je večje v primeru pooperacijske uporabe stalnih epiduralnih katetrov, med sočasno uporabo dodatnih zdravil, ki vplivajo na hemostazo, npr. nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), v primeru travmatske ali ponavljajoče se epiduralne ali spinalne punkcije, ali pri bolnikih z anamnezo spinalne operacije ali spinalno deformacijo.

Da bi zmanjšali tveganje za krvavitve, povezano s sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in epiduralne oz. spinalne anestezije/analgezije ali spinalne punkcije, je treba upoštevati farmakokinetične značilnosti natrijevega enoksaparinata (glejte poglavje 5.2). Namestitvev ali odstranitvev epiduralnega katetra oz. lumbalno punkcijo je najbolje izvesti, ko je antikoagulantni učinek natrijevega enoksaparinata majhen, toda natančen čas, ko je dosežen dovolj majhen antikoagulantni učinek pri posameznem bolniku, ni znan. Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min je potreben dodaten preudarek, ker je odstranjevanje natrijevega enoksaparinata dolgotrajnejše (glejte poglavje 4.2).

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulantno zdravljenje v primeru epiduralne/spinalne anestezije/analgezije ali lumbalne punkcije, sta potrebna skrajna pozornost in pogost nadzor, da bi odkrili znake in simptome nevrolške okvare, npr. bolečino v srednji črti hrbta, senzorične ali motorične izpade (omrtvičenost ali šibkost spodnjih udov) ter moteno delovanje črevesa in/ali sečnega mehurja. Bolnikom naročite, da morajo nemudoma povedati, če občutijo katerega od omenjenih znakov ali simptomov. Če obstaja sum na znake ali simptome spinalnega hematoma, je treba začeti nujno diagnostiko in zdravljenje, vključno z dekompresijo hrbtenjače, čeprav takšno zdravljenje morda ne bo preprečilo ali odpravilo nevrolških posledic.

Nekroza kože/kožni vaskulitis

Med uporabo NMH sta bila opisana nekroza kože in kožni vaskulitis; če se pojavi kateri od njiju, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti.

Postopki za perkutano koronarno revaskularizacijo

Za zmanjšanje nevarnost krvavitve po žilnih posegih med zdravljenjem nestabilne angine pektoris, NSTEMI in akutnega STEMI, se morate natanko držati priporočenih presledkov med injiciranjem

odmerkov natrijevega enoksaparinata. Po PKI je pomembno doseči hemostazo na mestu punkcije. Če uporabite zaporni pripomoček, lahko ovojnico odstranite nemudoma. Če uporabite ročno kompresijo, morate ovojnico odstraniti 6 ur po zadnji intravenski/subkutani injekciji natrijevega enoksaparinata. Če naj se zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nadaljuje, se naslednjega predvidenega odmerka ne sme uporabiti prej kot 6 do 8 ur po odstranitvi ovojnice. Mesto posega je treba opazovati, da bi odkrili znake krvavitve ali nastanka hematoma.

Akutni infekcijski endokarditis

Uporaba heparina pri bolnikih z akutnim infekcijskim endokarditisom po navadi ni priporočljiva zaradi tveganja za možgansko krvavitev. Če je takšna uporaba popolnoma nujna, se je zanjo treba odločiti le po skrbni individualni oceni koristi in tveganja.

Mehanične protetične srčne zaklopke

Uporaba natrijevega enoksaparinata ni ustrezno raziskana za tromboprofilakso pri bolnikih z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami. Pri bolnikih z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so za tromboprofilakso dobivali natrijev enoksaparinat, so bili opisani posamezni primeri tromboze na protetični srčni zaklopki. Možnost za oceno teh primerov omejujejo moteči dejavniki, med drugim osnovna bolezen in nezadostni klinični podatki. V nekaterih takšnih primerih je šlo za nosečnice, pri katerih je tromboza povzročila smrt matere in ploda.

Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami

Uporaba natrijevega enoksaparinata za tromboprofilakso pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami ni ustrezno raziskana. V klinični študiji nosečnic z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so dobivale natrijev enoksaparinat (100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan) za zmanjšanje tveganja za trombembolijo, so se pri 2 od 8 žensk pojavili krvni strdki, ki so povzročili zamašitev zaklopke ter smrt matere in ploda. Po prihodu zdravila na trg so bili opisani posamezni primeri tromboze zaklopke pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so za tromboprofilakso dobivale natrijev enoksaparinat. Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami imajo lahko večje tveganje za trombembolijo.

Starejše osebe

Pri starejših v območju profilaktičnih odmerkov niso opazili večje nagnjenosti h krvavitvam. V območju terapevtskih odmerkov pa lahko starejše bolnike (zlasti bolnike, stare osemdeset let in več) bolj ogrožajo krvavitveni zapleti. Priporočljiv je skrben klinični nadzor in pri bolnikih, starejših od 75 let, zdravljenih zaradi STEMI, pride v poštev zmanjšanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

Bolniki z okvaro ledvic so bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu in to povečuje tveganje za krvavitev. Pri teh bolnikih je priporočljiv natančen klinični nadzor in v poštev pride biološko spremljanje z meritvijo aktivnosti anti-Xa (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Natrijev enoksaparinat ni priporočljiv za bolnike s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), ker za to populacijo ni dovolj podatkov o drugih uporabah razen za preprečevanje nastanka krvnih strdkov pri zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Ker so bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 15-30 ml/min) pomembno bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu, jim je priporočljivo prilagoditi terapevtske in profilaktične odmerke (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina 30-50 ml/min) in blago (očistek kreatinina 50-80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara jeter

Natrijev enoksaparinat je treba pri bolnikih z okvaro jeter uporabljati previdno, ker imajo večjo možnost za krvavitve. Prilagajanje odmerka na podlagi nadziranja ravni anti-Xa je pri bolnikih s cirozo jeter nezanesljivo in ni priporočljivo (glejte poglavje 5.2).

Majhna telesna masa

Pri bolnikih z majhno telesno maso (ženskah < 45 kg in moških < 57 kg) so pri profilaktičnih odmerkih (neprilagojenih za telesno maso) opazili večjo izpostavljenost natrijevemu enoksaparinatu; to lahko poveča tveganje za krvavitve. Zato je treba te bolnike priporočljivo klinično nadzorovati (glejte poglavje 5.2).

Debeli bolniki

Debeli bolniki imajo večje tveganje za trombembolijo. Varnost in učinkovitost profilaktičnih odmerkov pri debelih bolnikih (ITM > 30 kg/m²) nista povsem ugotovljeni in soglasja glede prilagoditve odmerkov ni. Te bolnike je treba natančno opazovati glede znakov in simptomov trombembolij.

Hiperkaliemija

Heparini lahko zavrejo izločanje aldosterona iz nadledvičnih žlez in lahko zaradi tega povzročijo hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo, kronično odpovedjo ledvic ali obstoječo metabolično acidozo in pri uporabnikih zdravil, ki zvišujejo kalij (glejte poglavje 4.5). Bolnikom s tveganjem je treba redno kontrolirati kalij v plazmi.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Akutna generalizirana eksantemska pustuloza

V povezavi z zdravljenjem z enoksaparinom so poročali o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP) z neznano pogostostjo. Ob predpisovanju zdravila je treba bolnike seznanimi z znaki in simptomi ter skrbno spremljati njihove kožne reakcije. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki nakazujejo na tovrstne reakcije, je treba zdravljenje z enoksaparinom nemudoma prekiniti in razmisliti o drugih možnostih zdravljenja (kot je ustrezno).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Zdravila, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavje 4.4)

Pred začetkom zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom je priporočljivo opustiti nekatera zdravila, ki vplivajo na hemostazo, če niso strogo indicirana. Če je kombinirano zdravljenje indicirano, je priporočljivo natrijev enoksaparinat uporabljati ob natančnem kliničnem in laboratorijskem nadzoru, kot je primerno. Med takšna zdravila spadajo na primer:

- sistemski salicilati, acetilsalicilna kislina v protivnetnih odmerkih in NSAID, vključno s ketorolakom,

- drugi trombolitiki (npr. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) in antikoagulantni (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Naslednja zdravila se lahko previdno uporabijo sočasno z natrijevim enoksaparinatom:

- *Druga zdravila, ki vplivajo na hemostazo, na primer:*
 - zaviralci agregacije trombocitov, vključno z acetilsalicilno kislino v antiagregacijskih odmerkih (zaščita srca), klopidogetrel, tiklopidin in antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, ki so indicirani pri akutnem koronarnem sindromu, zaradi tveganja za krvavitve,
 - dekstran 40,
 - sistemski glukokortikoidi.
- *Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo kalija:*

Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu, je mogoče uporabiti sočasno z natrijevim enoksaparinatom ob natančnem kliničnem in laboratorijskem nadzoru (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri človeku ni dokazov, da bi enoksaparin v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti prehajal skozi placentno pregrado. O prehajanju v prvem trimesečju ni podatkov.

Študije na živalih niso pokazale znakov fetotoksičnosti ali teratogenosti (glejte poglavje 5.3). Podatki pri živalih so pokazali, da je prehajanje enoksaparina skozi placentno minimalno.

Natrijev enoksaparinat naj bi med nosečnostjo uporabljali le, če zdravnik ugotovi, da je to res potrebno. Nosečnice, ki prejemajo natrijev enoksaparinat, je treba natančno nadzorovati glede znakov krvavitve ali prekomerne antikoagulacije in jih je treba opozoriti na tveganje za krvavitve. Razen tveganja, opaženega pri nosečnicah s protetičnimi srčnimi zaklopkami, podatki v celoti pri nosečnicah ne kažejo večjega tveganja za krvavitve, trombocitopenijo ali osteoporozo v primerjavi s tveganjem, zabeleženim pri nenosečih ženskah (glejte poglavje 4.4).

Če je načrtovana epiduralna anestezija, je priporočljivo pred tem prenehati zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se nespremenjeni enoksaparin pri človeku izloča v materinem mleku. Pri doječih podganah je prehajanje enoksaparina in njegovih presnovkov v mleko zelo majhno.

Peroralna absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna. Zdravilo Inhixa se lahko uporablja med obdobjem dojenja.

Plodnost

Kliničnih podatkov o plodnosti v zvezi z natrijevim enoksaparinatom ni. Študije na živalih niso pokazale učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Natrijev enoksaparinat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Natrijev enoksaparinat so ocenili pri več kot 15.000 bolnikih, ki so ga prejeli v kliničnih preskušanjih. To je obsegalo 1.776 primerov za profilakso GVT po ortopedski ali trebušni operaciji pri bolnikih s tveganjem za tromboembolične zaplete, 1.169 za profilakso GVT pri akutno bolnih nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo, 559 za zdravljenje GVT s PE ali brez nje, 1.578 za zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q ter 10.176 za zdravljenje akutnega STEMI.

Shema uporabe natrijevega enoksaparinata, uporabljene v teh kliničnih preskušanjih, so se razlikovale glede na indikacije. Za profilakso GVT po operaciji in pri akutno bolnih nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo je bil odmerek natrijevega enoksaparinata 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan. Za zdravljenje GVT s PE ali brez nje so bili bolniki, ki so prejeli natrijev enoksaparinat, zdravljeni z odmerkom 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur ali z odmerkom 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) subkutano enkrat na dan. V kliničnih študijah za zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q so bili odmerki 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur, v kliničnih preskušanjih za zdravljenje akutnega STEMI pa je bila shema natrijevega enoksaparinata 3.000 i.e. (30 mg) v intravenskem bolusu, ki mu je sledila uporaba 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur.

V kliničnih preskušanjih so bili najpogostejše zabeleženi neželeni učinki krvavitve, trombocitopenija in trombocitoza (glejte poglavje 4.4 in "Opis izbranih neželenih učinkov", spodaj).

Varnostne značilnosti enoksaparina pri podaljšanem zdravljenju GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom so podobne njegovim varnostnim značilnostim pri zdravljenju GVT in PE.

Poročali so o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP) v povezavi z zdravljenjem z enoksaparinom (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Drugi neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih in zabeleženi po prihodu zdravila na trg, so podrobno navedeni spodaj (* označuje učinke, zabeležene po prihodu zdravila na trg).

Opredelevec pogostnosti je: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: Krvavitev, hemoragična anemija*, trombocitopenija, trombocitoza

Redki: Eozinofilija*

Redki: Primeri imuno-alergijske trombocitopenije s trombozo; v nekaterih primerih se je kot zaplet tromboze pojavil infarkt organov ali ishemija udov (glejte poglavje 4.4).

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: Alergijska reakcija

Redki: Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vključno s šokom*

Bolezni živčevja

Pogosti: Glavobol*

Žilne bolezni

Redki: Spinalni hematomi* (ali nevraksialni hematomi). Te reakcije so povzročile različno stopnjo nevroloških okvar, vključno z dolgotrajno ali trajno paralizo (glejte poglavje 4.4).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti: Zvišanje jetrnih encimov (v glavnem transaminaz na > 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti)

Občasni: Hepatocelularna okvara jeter*

Redki: Holestatska okvara jeter*

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: Urtikarija, srbenje, eritem

Občasni: Bulozni dermatitis

Redki: Alopecija*

Redki: Kožni vaskulitis*, nekroza kože*, ki se po navadi pojavi na mestu injiciranja (pred temi pojavi so se po navadi razvili purpura ali infiltrirani in boleči eritematozni plaki).

Vozlički* na mestu injiciranja (vnetni vozlički, ki niso bili cistični skupki enoksaparina). Ti po nekaj dnevih izginejo in zdravljenja zaradi njih bi smeli prekiniti.

Neznana: Akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: Osteoporoza* po dolgotrajnem zdravljenju (več kot 3 mesece)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: Hematom na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, druge reakcije na mestu injiciranja (na primer edem, krvavitev, preobčutljivost, vnetje, masa, bolečina ali reakcija)

Občasni: Lokalno draženje, nekroza kože na mestu injiciranja

Preiskave

Redki: Hiperkaliemija* (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Vključno s hudimi krvavitvami, opisanimi pri največ 4,2 % bolnikov (kirurški bolniki). Nekateri od teh primerov so bili smrtni. Pri kirurških bolnikih so bili krvavitveni zapleti ocenjeni kot hudi: (1) če je krvavitev povzročila pomemben kliničen dogodek, ali (2) če jo je spremljalo znižanje hemoglobina za ≥ 2 g/dl ali transfuzija 2 ali več enot krvnih pripravkov. Retroperitonealne in intrakranialne krvavitve so bile vedno ocenjene kot hude.

Tako kot pri drugih antikoagulansih se krvavitev lahko pojavi v prisotnosti spremljajočih dejavnikov tveganja, npr.: organskih lezij, nagnjenih h krvavitvi, invazivnih posegov ali sočasne uporabe zdravil, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Organski sistem	Profilaksa pri kirurških bolnikih	Profilaksa pri nekirurških bolnikih	Zdravljenje bolnikov z GVT s PE ali brez nje	Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	Zdravljenje bolnikov z nestabilno angino pectoris in MI brez zobca Q	Zdravljenje bolnikov z akutnim STEMI
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Zelo pogosti:</i> Krvavitev^a <i>Redki:</i> Retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev^a	<i>Zelo pogosti:</i> Krvavitev^a <i>Občasni:</i> Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti^b:</i> Krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev^a <i>Redki:</i> Retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev^a <i>Občasni:</i> Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev

^a: npr. hematoma, ekhimoze drugje kot na mestu injiciranja, hematoma rane, hematurija, epistaksa in gastrointestinalna krvavitev.

^b: pogostost so proučevali v retrospektivni študiji pri 3526 bolnikih (glejte poglavje 5.1)

Trombocitopenija in trombocitoza (glejte poglavje 4.4 Nadziranje števila trombocitov)

Organski sistem	Profilaksa pri kirurških bolnikih	Profilaksa pri nekirurških bolnikih	Zdravljenje bolnikov z GVT s PE ali brez nje	Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	Zdravljenje bolnikov z nestabilno angino pectoris in MI brez zobca Q	Zdravljenje bolnikov z akutnim STEMI
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Zelo pogosti:</i> Trombocitoza^b <i>Pogosti:</i> Trombocitopenija	<i>Občasni:</i> Trombocitopenija	<i>Zelo pogosti:</i> Trombocitoza^b <i>Pogosti:</i> Trombocitopenija	<i>Neznani:</i> Trombocitopenija	<i>Občasni:</i> Trombocitopenija	<i>Pogosti:</i> Trombocitoza^b Trombocitopenija <i>Zelo redki:</i> Imunološki trombotična trombocitopenija

^b: Povečanje števila trombocitov > 400 G/L

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega enoksaparinata pri otrocih nista bili dokazani (glejte poglavje 4.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni**

center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Naključno preveliko odmerjanje intravensko, izven telesno ali subkutano uporabljenega natrijevega enoksaparinata lahko povzroči zaplete zaradi krvavitve. Po peroralni uporabi absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna, tudi v primeru zaužitja velikih odmerkov ne.

Ukrepanje

Antikoagulantni učinek je mogoče v veliki meri nevtralizirati s počasnim intravenskim injiciranjem protamina. Odmerek protamina je odvisen od odmerka injiciranega natrijevega enoksaparinata; če je bil natrijev enoksaparinat apliciran v zadnjih 8 urah, 1 mg protamina nevtralizira antikoagulantni učinek 100 i.e./kg (1 mg) natrijevega enoksaparinata. Če je od aplikacije natrijevega enoksaparinata do uporabe protamina preteklo več kot 8 ur, ali če se izkaže, da je potreben drugi odmerek protamina, je mogoče uporabiti infuzijo 0,5 mg protamina na 100 i.e. (1 mg) natrijevega enoksaparinata. Če je od injiciranja natrijevega enoksaparinata minilo več kot 12 ur, utegne biti uporaba protamina nepotrebna. Vendar pa anti-Xa aktivnosti natrijevega enoksaparinata ni mogoče nikoli povsem nevtralizirati niti z velikimi odmerki protamina (največ okrog 60 %) (glejte informacije za predpisovanje soli protamina).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, heparinska skupina, oznaka ATC: B01A B05

Inhixa je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamični učinki

Enoksaparin je NMH s povprečno molekulsko maso približno 4.500 daltonov, pri katerem sta antitrombotično in antikoagulantno delovanje standardnega heparina ločena. Aktivna snov je natrijeva sol.

V prečiščenem sistemu *in vitro* ima natrijev enoksaparinat veliko aktivnost anti-Xa (približno 100 i.e./mg) in majhno aktivnost anti-IIa ali antitrombinsko aktivnost (približno 28 i.e./mg), z razmerjem 3,6. Te antikoagulantne učinke posreduje antitrombin III (ATIII); posledica je antitrombotično delovanje pri človeku.

Poleg enoksaparinovega delovanja anti-Xa/IIa so pri zdravih osebah, bolnikih in v nekliničnih modelih ugotovili še dodatne antitrombotične in protivnetne lastnosti enoksaparina.

Mednje spada od ATIII odvisno zavrtje drugih koagulacijskih faktorjev, npr. faktorja VIIa, indukcija sproščanja endogenega zaviralca poti tkivnega faktorja (TFPI – *Tissue Factor Pathway Inhibitor*) in zmanjšano sproščanje von Willebrandovega faktorja (vWF) iz žilnega endotelija v krvni obtok. Znano je, da ti faktorji pripomorejo k celotnemu antitrombotičnemu učinku natrijevega enoksaparinata.

Če je natrijev enoksaparinat uporabljen za profilaktično zdravljenje, nima pomembnega vpliva na aPTČ.

Če je uporabljen za kurativno zdravljenje, se lahko aPTČ ob vrhu aktivnosti podaljša na 1,5- do 2,2-kratni kontrolni čas.

Klinična učinkovitost in varnost

Preprečevanje venske tromboembolične bolezni, povezane z operacijami

Podaljšana profilaksa VTE po ortopedskih operacijah

V dvojno slepi študiji podaljšane profilakse pri bolnikih z operativno zamenjavo kolka so 179 bolnikov brez venske tromboembolične bolezni, ki so bili med hospitalizacijo uvodoma zdravljeni z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano, po odpustu za 3 tedne randomizirali na shemo z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan (n = 90) ali na placebo (n = 89). Incidenca GVT je bila med podaljšano profilakso z natrijevim enoksaparinatom značilno manjša kot s placebom in zabeležili niso nobenega primera PE. Ugotovili niso tudi nobene večje krvavitve. Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Placebo enkrat na dan subkutano n (%)
Vsi zdravljeni bolniki s podaljšano profilakso	90 (100)	89 (100)
Vse VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
Vse GVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalne GVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,008		
#Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,537		

V drugi dvojno slepi študiji so 262 bolnikov brez venske tromboembolične bolezni in z operativno zamenjavo kolka, ki so bili med hospitalizacijo uvodoma zdravljeni z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano, po odpustu za 3 tedne randomizirali na shemo z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan (n = 131) ali na placebo (n = 131). Podobno kot v prvi študiji je bila incidenca VTE med podaljšano profilakso značilno manjša z natrijevim enoksaparinatom kot s placebom, in sicer tako za vse VTE (natrijev enoksaparinat 21 [16 %] in placebo 45 [34,4 %], p = 0,001) kot za GVT (natrijev enoksaparinat 8 [6,1 %] in placebo 28 [21,4 %], p = 0,001). Med natrijevim enoksaparinatom in placebom niso ugotovili razlik v večjih krvavitvah.

Podaljšana profilaksa GVT po onkoloških operacijah

Dvojno slepo multicentrično preskušanje je primerjalo štiritedensko in enotedensko shemo profilakse z natrijevim enoksaparinatom glede varnosti in učinkovitosti pri 332 bolnikih, ki so imeli opravljeno elektivno operacijo zaradi raka v trebuhu ali medeničnem predelu. Bolniki so prejeli natrijev enoksaparinat (4.000 i.e. (40 mg) subkutano) na dan od 6 do 10 dni, potem pa so bili randomizirani na prejetje natrijevega enoksaparinata ali placeba za nadaljnjih 21 dni. Med 25. in 31. dnem je bila opravljena obojestranska venografija; v primeru pojava simptomov venske tromboembolije pa je bila lahko opravljena že prej. Bolnike so spremljali tri mesece. Štiritedenska profilaksa z natrijevim enoksaparinatom po operaciji raka v trebuhu ali medeničnem predelu je v primerjav z enotedensko profilakso z natrijevim enoksaparinatom značilno zmanjšala incidenco venografsko dokazane tromboze. Delež venskih tromboembolij na koncu dvojno slepe faze sta bila 12,0 % (n = 20) v skupini s placebom in 4,8 % (n = 8) v skupini z natrijevim enoksaparinatom, p = 0,02. Ta razlika se je ohranila tudi po treh mesecih [13,8 % v primerjavi s 5,5 % (n = 23 v primerjavi z 9), p = 0,01]. Med dvojno slepim obdobjem študije in med obdobjem spremljanja ni bilo razlik v deležih krvavitev ali drugih zapletov.

Profilaksa venske trombembolične bolezni pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo, zaradi katere je mogoče pričakovati omejeno mobilnost

V dvojno slepi, multicentrični študiji vzporednih skupin so natrijev enoksaparinat v odmerkih 2.000 i.e. (20 mg) ali 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano primerjali s placebom za profilakso GVT pri nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo med akutno boleznijo (opredeljeno kot prehojena razdalja < 10 metrov ≤ 3 dni). Študija je vključila bolnike s srčnim popuščanjem (razred III ali IV po NYHA), akutno dihalno odpovedjo ali zapleteno kronično respiratorno insuficienco oz. akutno okužbo ali akutno revmatično boleznijo, če so imeli vsaj en dejavnik tveganja za VTE (starost ≥ 75 let, rak, predhodna VTE, debelost, varikozne vene, hormonsko zdravljenje, kronično srčno popuščanje ali kronična dihalna odpoved).

Skupno sta bila v študijo vključena 1.102 bolnika in 1.073 bolnikov je bilo zdravljenih. Zdravljenje se je nadaljevalo od 6 do 14 dni (mediano trajanje 7 dni). Natrijev enoksaparinat v odmerku 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano je zmanjšal incidenco VTE značilno bolj kot placebo. Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 2.000 i.e. (20 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Natrijev enoksaparinat 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Placebo n (%)
Vsi zdravljeni nekirurški bolniki med akutno boleznijo	287 (100)	291(100)	288 (100)
Vse VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Vse GVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalne GVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venski trombembolični dogodki; obsegali so GVT, PE in smrt, za katero je bilo ocenjeno, da je posledica trombembolije * Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,0002			

Približno 3 mesece po vključitvi je ostala incidenca VTE v terapevtski skupini s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata značilno manjša kot v skupini s placebom.

Pojavljanje vseh krvavitev je bilo v skupini s placebom 8,6 %, v skupini z 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata 11,7 % in v skupini s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata 12,6 %, večjih krvavitev pa v prvi 1,1 %, v drugi 0,3 % in v tretji 1,7 %.

Zdravljenje GVT s PE ali brez nje

V multicentrični študiji vzporednih skupin so 900 bolnikov z akutno GVT spodnje okončine, s PE ali brez nje, randomizirali na bolnišnično zdravljenje (i) z natrijevim enoksaparinatom 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano, (ii) z natrijevim enoksaparinatom 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur subkutano ali (iii) z intravenskim bolusom heparina (5.000 i.e.), ki mu je sledilo stalno infundiranje (uporabljeno tako, da je bil dosežen aPTČ od 55 do 85 sekund). Skupno je bilo v študiji randomiziranih 900 bolnikov in vsi so bili zdravljeni. Vsi bolniki so prejeli tudi natrijev varfarinat (odmerek prilagojen protrombinskemu času, tako da je bilo doseženo INR od 2,0 do 3,0), z začetkom v 72 urah po uvedbi natrijevega enoksaparinata ali običajnega heparinskega zdravljenja in z nadaljevanjem 90 dni. Natrijev enoksaparinat ali običajno heparinsko zdravljenje so uporabljali najmanj 5 dni in dokler ni bilo doseženo ciljno INR natrijevega varfarinata. Obe shemi z natrijevim enoksaparinatom sta bili enakovredni običajnemu

heparinskemu zdravljenju, kar zadeva zmanjšanje tveganja za ponovno vensko tromboembolijo (GVT in/ali PE). Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano n (%)	Natrijev enoksaparinat 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan subkutano n (%)	Heparin - glede na aPTČ prilagojeno intravensko zdravljenje n (%)
Vsi zdravljeni bolniki z GVT, s PE ali brez nje	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Vse VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Samo GVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalne GVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venski tromboembolični dogodek (GVT in/ali PE) *95-odstotna intervala zaupanja za razliko med zdravljenji za vse VTE sta bila: - natrijev enoksaparinat enkrat na dan v primerjavi s heparinom (-3,0 do 3,5) - natrijev enoksaparinat na 12 ur v primerjavi s heparinom (-4,2 do 1,7)			

Večjih krvavitev je bilo v skupini s 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) natrijevega enoksaparinata enkrat na dan 1,7 %, v skupini s 100 i.e./kg (1 mg/kg) natrijevega enoksaparinata dvakrat na dan 1,3 % in v skupini s heparinom 2,1 %.

Podaljšano zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njunega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom

V kliničnih preskušanjih z omejenim številom bolnikov je bil delež ponovitve VTE pri bolnikih, zdravljenih z enoksaparinom enkrat ali dvakrat na dan v obdobju 3 do 6 mesecev, primerljiv z deležem pri bolnikih, zdravljenih z varfarinom.

Učinkovitost v realnih življenjskih okoliščinah je bila ocenjena pri 4451 bolnikih s simptomatsko VTE in aktivnim rakom iz večnacionalnega registra bolnikov z VTE in drugimi vrstami tromboze (RIETE). 3526 bolnikov je prejelo enoksaparin subkutano v obdobju do 6 mesecev, 925 bolnikov pa je prejelo tinzaparin ali dalteparin subkutano. Od 3526 bolnikov, ki so bili zdravljeni z enoksaparinom, je 891 bolnikov prejelo začetno zdravljenje z odmerkom 1,5 mg/kg enkrat na dan in podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev (enkrat na dan, samostojno), 1854 bolnikov je prejelo začetni odmerek 1,0 mg/kg dvakrat na dan in podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev (dvakrat na dan, samostojno), 687 bolnikov pa je prejelo začetno zdravljenje z odmerkom 1,0 mg/kg dvakrat na dan in nato odmerek 1,5 mg/kg enkrat na dan (dvakrat na dan-enkrat na dan) kot tudi podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev. Do trenutka spremembe sheme uporabe, je povprečno zdravljenje trajalo 17 dni, mediano zdravljenje pa 8 dni. Občutnih razlik glede deleža ponovitve VTE med dvema skupinama ni bilo (glejte preglednico), enoksaparin pa je ustrezal vnaprej določenemu kriteriju za neinferiornost 1,5 (HR prilagojen glede na ustrezne spremenljivke 0,817, 95-odstotni interval zaupanja: 0,499-1,336). Statistika med dvema

skupinama ni pokazala občutnih razlik v relativnem tveganju za večje (smrtonosne in nesmrtonosne) krvavitve in za vse vzroke smrti (glejte preglednico).

Preglednica. Izidi varnosti in učinkovitosti iz študije RIETECAT

Izid	Enoksaparin n = 3526	Drugi NMH n = 925	Prilagojena razmerja ogroženosti za enoksaparin/ostale NMH [95-odstotni interval zaupanja]
Ponovitev VTE	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Večja krvavitev	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Manjša krvavitev	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Splošno število smrti	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

Pregled izidov po shemah zdravljenja iz študije RIETECAT, opravljene pri bolnikih, ki so zaključili 6-mesečno zdravljenje, je na voljo spodaj:

Preglednica. 6-mesečni izidi pri bolnikih, ki so zaključili 6-mesečno zdravljenje, po shemah zdravljenja

Izid N (%) (95-odstotni interval zaupanja)	Enoksaparin, vse sheme	Enoksaparin, vse sheme					NMH, dovoljeni v EU
		Enoksaparin, enkrat na dan	Enoksaparin, dvakrat na dan	Enoksaparin, dvakrat do enkrat na dan	Enoksaparin, enkrat do dvakrat na dan	Enoksaparin, več kot en prehod	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Ponovitev VTE	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 %)
Večja krvavitev (smrtonosna in nesmrtonosna)	111 (7,8 %) (6,4 % - 9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 % - 9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 % - 12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 % - 7,3 %)	1 (7,1 %) (0 % - 22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5 % - 27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 % - 6,1 %)
Manjše klinično pomembne krvavitve	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 %)
Vsi vzroki smrti	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 %)
Smrtna pljučna embolija ali smrt zaradi krvavitve	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 %)

Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST

V veliki multicentrični študiji so 3.171 bolnikov, vključenih v akutni fazi nestabilne angine pectoris ali miokardnega infarkta brez zobca Q, randomizirali na prejemanje natrijevega enoksaparinata 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur ali nefrakcioniranega heparina intravensko s prilagoditvijo glede na aPTČ. V obeh skupinah so bolniki prejeli tudi 100 do 325 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan. Bolniki so se morali zdraviti v bolnišnici najmanj 2 dni in največ 8 dni, dokler se klinično stanje ni stabiliziralo, ni bila izvedena revaskularizacija ali bolnik ni bil odpuščen iz bolnišnice. Bolnike so morali spremljati do 30 dni. Natrijev enoksaparinat je v primerjavi s heparinom značilno zmanjšal skupno incidenco angine pectoris, miokardnega infarkta in smrti, z zmanjšanjem z 19,8 na 16,6 % (relativno zmanjšanje za 16,2 %) 14. dan. To zmanjšanje skupne incidence se je ohranilo po 30 dneh (s 23,3 na 19,8 %, relativno zmanjšanje tveganja 15 %).

Značilnih razlik glede večjih krvavitev ni bilo, čeprav so bile krvavitve na mestu subkutane injekcije pogostejše.

Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST

V veliki multicentrični študiji so 20.479 bolnikov s STEMI, primernih za fibrinolitično zdravljenje, za 48 ur randomizirali ali na natrijev enoksaparinat v enkratnem intravenskem bolusu 3.000 i.e. (30 mg) ter 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano, čemur je sledilo subkutano injiciranje 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur ali na nefrakcionirani heparin intravensko glede na aPTČ. Vsi bolniki so poleg tega vsaj 30 dni dobivali tudi acetilsalicilno kislino. Odmerjanje natrijevega enoksaparinata je bilo prilagojeno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in starejših bolnikih, starih vsaj 75 let. Subkutane injekcije natrijevega enoksaparinata so dobivali do odpusta iz bolnišnice ali največ osem dni (kar od tega je bilo prej).

4.716 bolnikom so naredili perkutano koronarno intervencijo in dobili so antitrombotično podporo s slepljenim zdravilom v preskušanju. Zato je morala biti za bolnike na natrijevem enoksaparinatu PKI narejena na natrijevem enoksaparinatu (brez menjave) in po shemi, oblikovani v predhodnih študijah – tj. brez dodatnega odmerjanja, če je bila zadnja subkutana uporaba manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, in intravenski bolus 30 i.e./kg (0,3 mg/kg) natrijevega enoksaparinata, če je bila zadnja subkutana uporaba več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Natrijev enoksaparinat je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom značilno zmanjšal incidenco primarnega opazovanega dogodka, sestavljenega dogodka smrti zaradi katerega koli vzroka ali ponovnega miokardnega infarkta v prvih 30 dneh po randomizaciji [9,9 odstotka v skupini z natrijevim enoksaparinatom in 12,0 odstotkov v skupini z nefrakcioniranim heparinom] s 17-odstotnim relativnim zmanjšanjem tveganja ($p < 0,001$).

Koristi zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom, ki so se kazale s številnimi izidi učinkovitosti, so se pojavile po 48 urah: ob tem času je bilo relativno tveganje za ponovni miokardni infarkt 35 odstotkov manjše kot z nefrakcioniranim heparinom ($p < 0,001$).

Ugodni učinek natrijevega enoksaparinata na primarni opazovani dogodek je bil konsistenten po vseh ključnih podskupinah, vključno s starostjo, spolom, mestom infarkta, anamnezo sladkorne bolezni, anamnezo predhodnega miokardnega infarkta, vrsto uporabljenega fibrinolitika in časom do zdravljenja z zdravilom v preskušanju.

Natrijev enoksaparinat je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom pokazal značilno terapevtsko korist pri bolnikih, ki so imeli perkutano koronarno intervencijo v 30 dneh po randomizaciji (23-odstotno relativno zmanjšanje tveganja) ali so bili zdravljeni konzervativno (15-odstotno relativno zmanjšanje tveganja, $p = 0,27$ za interakcijo).

Delež sestavljenega opazovanega dogodka smrti, ponovnega miokardnega infarkta ali intrakranialne krvavitve (mera neto klinične koristi) v 30 dneh je bil v skupini z natrijevim enoksaparinatom značilno manjši (10,1 %) kot v skupini s heparinom (12,2 %) ($p < 0,0001$), kar pomeni 17 % relativno zmanjšanje tveganja v korist zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom.

Incidenca večjih krvavitev je bila po 30 dneh v skupini z natrijevim enoksaparinatom značilno večja (2,1 %, $p < 0,0001$) kot v skupini s heparinom (1,4 %). Incidenca gastrointestinalnih krvavitev je bila v skupini z natrijevim enoksaparinatom večja (0,5 %) kot v skupini s heparinom (0,1 %), incidenca intrakranialnih krvavitev pa je bila v obeh skupinah podobna (0,8 % z natrijevim enoksaparinatom in 0,7 % s heparinom). Ugodni učinek natrijevega enoksaparinata na primarni opazovani dogodek, ugotovljen v prvih 30 dneh, se je ohranil med 12-mesečnim obdobjem spremljanja.

Okvara jeter

Glede na podatke iz literature je uporaba 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh B-C) varna in učinkovita za preprečevanje portalne venske tromboze. Zavedati pa se je treba, da imajo v literaturi objavljene študije lahko svoje omejitve. Pri bolnikih z okvaro jeter je potrebna previdnost, ker imajo ti bolniki večjo možnost za krvavitve (glejte poglavje 4.4), pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh A, B in C) pa niso izvedli formalnih študij za ugotavljanje odmerka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne značilnosti

Farmakokinetične parametre natrijevega enoksaparinata so raziskali predvsem, kar zadeva časovni potek plazemske aktivnosti anti-Xa, pa tudi aktivnosti anti-IIa, in sicer v priporočenih razponih odmerkov po enkratni in ponavljajoči se subkutani uporabi ter po enkratni intravenski uporabi. Farmakokinetična aktivnost anti-Xa in anti-IIa je bila kvantitativno določena z validiranimi amidolitičnimi metodami.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost natrijevega enoksaparinata po subkutani injekciji je na podlagi aktivnosti anti-Xa skoraj 100 %.

Uporabiti je mogoče različne odmerke in oblike ter odmerne sheme.

Povprečna največja aktivnost anti-Xa v plazmi se pojavi od 3 do 5 ur po subkutanem injiciranju in doseže po enkratni subkutani uporabi 2.000 i.e. (20 mg) približno 0,2 anti-Xa i.e./ml, po 4.000 i.e. (40 mg) približno 0,4 anti-Xa i.e./ml, po 100 i.e./kg (1 mg/kg) približno 1,0 anti-Xa i.e./ml in po 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) približno 1,3 anti-Xa i.e./ml.

Intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg), ki mu je takoj sledila subkutana uporaba 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur, je dosegel uvodno največjo raven aktivnosti anti-Xa 1,16 i.e./ml ($n = 16$) in povprečno izpostavljenost, ki je ustrezala 88 % tiste v stanju dinamičnega ravnovesja. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo drugi dan zdravljenja.

Po ponavljajoči se subkutani uporabi 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan in 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan pri zdravih prostovoljcih je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo 2. dan, povprečno razmerje izpostavljenosti pa je približno 15 % večje kot po enkratnem odmerku. Po ponavljajoči se subkutani uporabi 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo od 3. do 4. dne. Povprečna izpostavljenost je približno 65 % večja kot po enkratnem odmerku, povprečna največja raven aktivnosti anti-Xa je približno 1,2 i.e./ml in povprečna najmanjša raven okoli 0,52 i.e./ml.

Injicirana količina in koncentracija odmerka v razponu od 100 do 200 mg/ml pri zdravih prostovoljcih ne vplivata na farmakokinetične parametre.

Kaže, da je farmakokinetika natrijevega enoksaparinata v priporočenem območju odmerka linearna.

Intraindividualna in interindividualna variabilnost sta majhni. Po ponavljajoči se subkutani uporabi se zdravilo ne kopiči.

Plazemska aktivnost anti-IIa je po subkutani uporabi približno desetkrat manjša kot aktivnost anti-Xa. Povprečna največja raven aktivnosti anti-IIa se pojavi približno 3 do 4 ure po subkutanem injiciranju in doseže po večkratni uporabi 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan 0,13 i.e./ml in po uporabi 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan 0,19 i.e./ml.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata je približno 4,3 litra in je podoben volumnu krvi.

Biotransformacija

Natrijev enoksaparinat se presnovi predvsem v jetrih z desulfuracijo in/ali depolimerizacijo v vrste z manjšo molekulsko maso in veliko manjšo biološko močjo.

Izločanje

Natrijev enoksaparinat je snov z majhnim očistkom; povprečni očistek anti-Xa iz plazme po 6-urni intravenski infuziji 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) je 0,74 l/h.

Kaže, da je odstranjevanje enofazno; razpolovni čas je od 5 ur po uporabi enkratnega subkutanega odmerka do približno 7 ur po ponavljajočem se odmerjanju.

Ledvični očistek aktivnih fragmentov predstavlja okrog 10 % uporabljenega odmerka, celotno ledvično izločanje aktivnih in neaktivnih fragmentov pa 40 % odmerka.

Posebne populacije bolnikov

Starejše osebe

Na podlagi rezultatov analize populacijske farmakokinetike se kinetični profil natrijevega enoksaparinata pri starejših preiskovancih ne razlikuje od tistega pri mlajših, če je delovanje ledvic normalno. Ker pa je znano, da se delovanje ledvic s starostjo zmanjšuje, je odstranjevanje natrijevega enoksaparinata pri starejših bolnikih lahko upočasnjeno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

V raziskavi bolnikov z napredovalo cirozo, zdravljenih s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata enkrat na dan, je bila hujša okvara jeter (ocenjena s kategorijami po Child-Pughu) povezana z zmanjšanjem največje aktivnosti anti-Xa. To zmanjšanje so pripisali predvsem zmanjšanju ravni ATIII zaradi zmanjšane sinteze ATIII pri bolnikih z okvaro jeter.

Okvara ledvic

V stanju dinamičnega ravnovesja so ugotovili linearno povezanost med plazemskim očistkom anti-Xa in očistkom kreatinina, kar kaže na zmanjšan očistek natrijevega enoksaparinata pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic. Izpostavljenost anti-Xa, kot jo kaže AUC, je po ponavljajoči se subkutani uporabi odmerkov 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan pri blagi (očistek kreatinina 50-80 ml/min) in zmerni (očistek kreatinina 30-50 ml/min) okvari ledvic malenkostno povečana. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je AUC v stanju dinamičnega ravnovesja bistveno večja, povprečno za 65 % po večkratni subkutani uporabi odmerkov 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Hemodializa

Farmakokinetika natrijevega enoksaparinata je bila po enkratnih intravenskih odmerkih 25 i.e., 50 i.e. ali 100 i.e./kg (0,25, 0,50 ali 1,0 mg/kg) podobna kot v kontrolni populaciji, toda AUC je bila dvakrat večja kot v kontrolni populaciji.

Telesna masa

Po večkratni subkutani uporabi 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan je povprečna AUC aktivnosti anti-Xa v stanju dinamičnega ravnovesja pri debelih zdravih prostovoljcih (ITM 30-48 kg/m²) malenkostno večja kot pri nedebljih kontrolnih osebah, največja raven aktivnosti anti-Xa v plazmi pa ni povečana. Pri debelih osebah je za telesno maso korigirani očistek po subkutani uporabi manjši.

Če so uporabili odmerjanje, ki ni bilo korigirano za telesno maso, so po enkratnem subkutanem odmerku 4.000 i.e. (40 mg) ugotovili izpostavljenost anti-Xa, ki je bila pri ženskah z majhno telesno maso (< 45 kg) 52 % večja in pri moških z majhno telesno maso (< 57 kg) 27 % večja kot pri kontrolnih osebah z normalno telesno maso (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Med sočasno uporabljenim natrijevim enoksaparinatom in trombolitiki niso opazili farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Poleg antikoagulantnega učinka natrijevega enoksaparinata niso ugotovili znakov neželenih učinkov ne v 13-tedenski študiji toksičnosti subkutane uporabe 15 mg/kg/dan pri podganah in psih ne v 26-tedenskih študiji toksičnosti subkutane in intravenske uporabe 10 mg/kg/dan pri podganah in opicah.

Natrijev enoksaparinat v testiranjih *in vitro* (vključno z Amesovim testom in testom naprednih mutacij na mišjih limfomskih celicah) ni pokazal mutagenosti; prav tako na podlagi *in vitro* testa kromosomskih aberacij človeških limfocitov ter *in vitro* testa kromosomskih aberacij na podganjem kostnem mozgu ni pokazal klastogenosti.

Študije odmerkov do 30 mg/kg/dan natrijevega enoksaparinata, izvedene pri brejih podganah in kuncih, niso pokazale teratogenih učinkov ali fetotoksičnosti. Ugotovljeno je bilo, da natrijev enoksaparinat v subkutanih odmerkih do 20 mg/kg/dan ne vpliva na plodnost ali sposobnost razmnoževanja podganjih samcev in samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Subkutano injiciranje

Zdravila Inhixa ne smete mešati z drugimi zdravili.

Intravensko (bolusno) injiciranje – samo za indikacijo akutni STEMI

Natrijev enoksaparin lahko varno dovajamo z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, ali 5 % glukozo v vodi za injiciranje (glejte poglavje 4.2).

6.3 Rok uporabnosti

Napolnjena injekcijska brizga

3 leti

Zdravilo, razredčeno z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje ali 5-odstotno glukozo v vodi za injiciranje

8 ur

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1 ml raztopine v:

- graduirani injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutyla in z črnim polipropilenskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z napravo za preprečevanje vboda po injiciranju ali ročni ščitnik igle; ali
- graduirani injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutyla in z belym polikarbonatskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z UltraSafe Passive napravo za preprečevanje vboda po injiciranju.

Pakiranje po:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 in 90 napolnjenih injekcijskih brizg
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg s pripomočkom za zaščito igle
- 6, 10, 12, 20, 24 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle
- 2 in 10 napolnjenih injekcijskih brizg s UltraSafe Passive pripomočkom za zaščito igle

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

NAVODILA ZA UPORABO: NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo brez pripomočka za zaščito igle

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na obojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).

- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

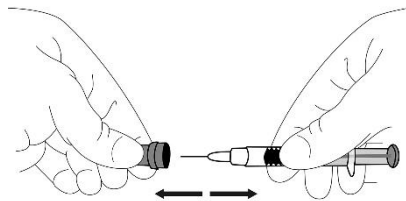
Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

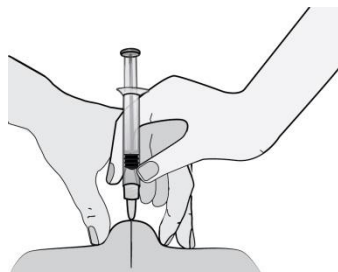


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnite bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.
- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven.



Podplutbe preprečite tako, da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo s pripomočkom za zaščito igle

Vaša napolnjena injekcijska igla je opremljena s pripomočkom za zaščito igle, ki služi za zaščito pred vbodom z iglo.

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

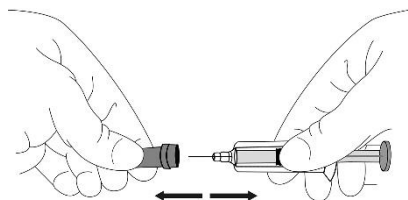
- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z

mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

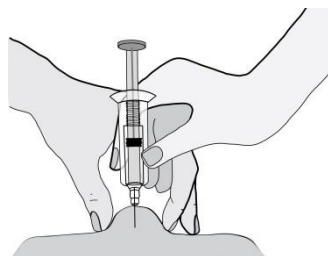


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

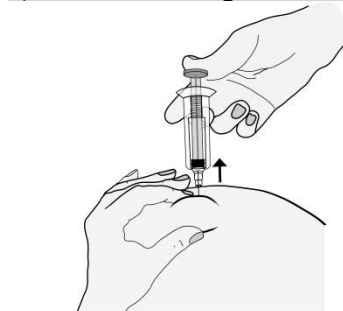
Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnite bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

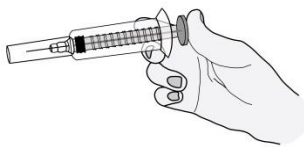
- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven. Ne prenehajte pritiskati na bat!



Podplutbe preprečite, tako da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Močno stisnite bat. Varovalo konice, ki je v obliki plastičnega valja, bo avtomatsko zdrsnilo na konico in jo v celoti pokrilo.

"CLICK"



- 11) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo in UltraSafe Passive pripomočkom za zaščito igle

Vaša napolnjena injekcijska igla je opremljena s UltraSafe Passive pripomočkom za zaščito igle, ki služi za zaščito pred vbodom z iglo.

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

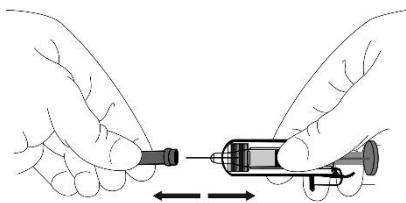
Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

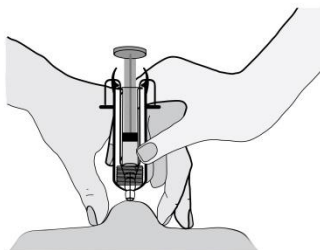


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

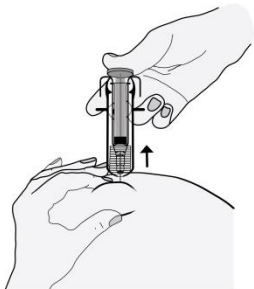
Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnete bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven. Ne prenehajte pritiskati na bat!



Podplutbe preprečite, tako da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Izpustite bat in pustite, da se brizga pomakne navzor, dokler celotna igla ni pokrita in se ne zaskoči.



- 10) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z injekcijsko brizgo in ročno aktiviranim pripomočkom za zaščito igle

Vaša napolnjena injekcijska igla je opremljena z ročno aktiviranim pripomočkom za zaščito igle, ki služi za zaščito pred vbodom z iglo.

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

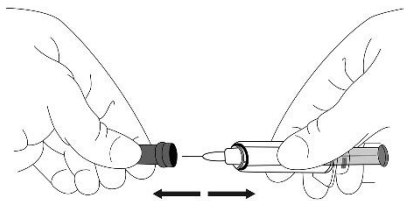
- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena

za uporabo.

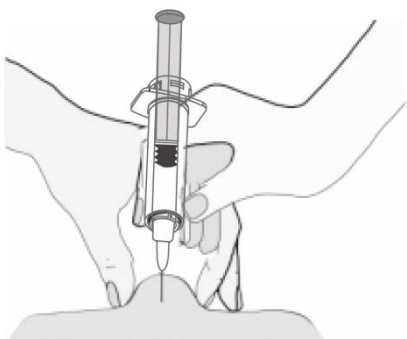


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnite bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

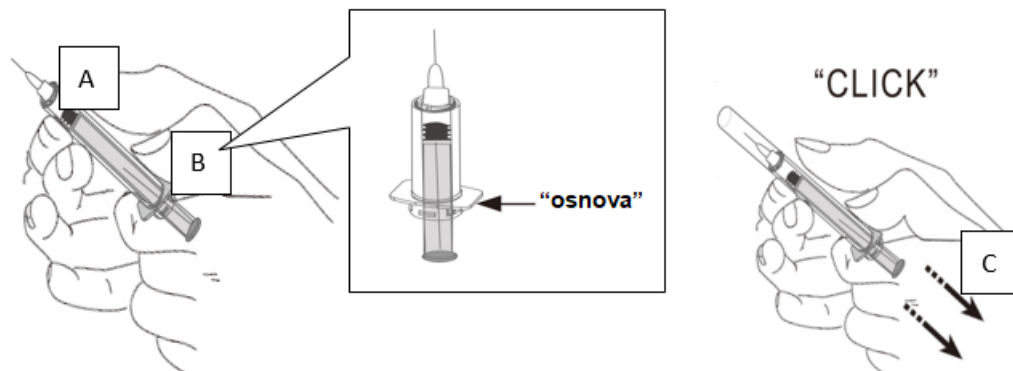
- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven. Ne prenehajte pritiskati na bat!



Podplutbe preprečite, tako da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Z eno roko trdno držite cev brizge (A). Z drugo roko primite podlago, "krila" brizge (B) in povlecite

podlago, dokler ne zaslišite klika (C). Zdaj je uporabljena igla popolnoma zaščitena.



- 11)** Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, ga odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/032
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094
EU/1/16/1132/107
EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/114

EU/1/16/1132/115
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15/09/2016

Datum zadnjega podaljšanja: 26/08/2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Inhixa 12.000 i.e. (120 mg)/0,8 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 12.000 i.e. aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata (to ustreza 120 mg) v 0,8 ml vode za injekcije.

Natrijev enoksaparinat je biološka snov, dobljena z alkalno depolimerizacijo heparinovega benzilestra, pridobljenega iz črevesne sluznice svinj.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (injekcija)
Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Inhixa je indicirano pri odraslih za:

- Profilakso venske trombembolične bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem, zlasti po ortopedskih ali splošnih operacijah, vključno z operacijami zaradi raka.
- Profilakso venske trombembolične bolezni pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo (npr. z akutnim srčnim popuščanjem, respiratorno insuficienco, hudimi okužbami ali revmatskimi boleznimi) in zmanjšano mobilnostjo, ki imajo povečano tveganje za vensko trombembolijo.
- Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE), razen PE, ki bo verjetno zahtevala trombolitično zdravljenje ali operacijo.
- Podaljšano zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njunega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom.
- Preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Akutni koronarni sindrom:

- Zdravljenje nestabilne angine pektoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST (NSTEMI) v kombinaciji s peroralno acetilsalicilno kislino.
- Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST (STEMI), vključno z bolniki, ki bodo zdravljeni konzervativno ali s poznejšo perkutano koronarno intervencijo (PKI).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Profilaksa venske trombembolične bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem

Tveganje za trombembolijo je mogoče pri posameznem bolniku oceniti z validiranim modelom stratifikacije tveganja.

Za bolnike z zmernim tveganjem za trombembolijo je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 2.000 i.e. (20 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji. Dokazano je, da je predoperacijska uvedba (2 uri pred operacijo) 2.000 i.e. natrijevega enoksaparinata (20 mg) pri operacijah z zmernim tveganjem učinkovita in varna.

Pri bolnikih z zmernim tveganjem je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nadaljevati vsaj še 7 do 10 dni, ne glede na stanje okrevanja (npr. mobilnost). S profilakso je treba nadaljevati, dokler bolnikova mobilnost ni več bistveno zmanjšana.

Če ima bolnik veliko tveganje za trombembolijo, je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji; uporaba naj se po možnosti začne 12 ur pred operacijo. Če obstaja potreba po uvedbi profilakse z natrijevim enoksaparinatom več kot 12 ur pred operacijo (npr. bolniki z velikim tveganjem, ki čakajo na odloženo ortopedsko operacijo), je treba zadnjo injekcijo dati najpozneje 12 ur pred operacijo in uporabo znova začeti 12 ur po operaciji.

- Pri bolnikih z večjo ortopedsko operacijo je priporočljiva podaljšana trombopofilaksa do 5 tednov.
- Pri bolnikih z velikim tveganjem za vensko trombembolijo (VTE) s trebušno ali medenično operacijo zaradi raka je priporočljiva podaljšana trombopofilaksa do 4 tedne.

Profilaksa venske trombembolije pri nekirurških bolnikih

Priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata je 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji. Zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom se predpiše za vsaj 6 do 14 dni, ne glede na stanje okrevanja (npr. mobilnost). Korist zdravljenja, daljšega od 14 dni, ni ugotovljena.

Zdravljenje GVT in PE

Natrijev enoksaparinat je mogoče uporabiti v subkutani injekciji 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan ali v dveh injekcijah po 100 i.e./kg (1 mg/kg) na dan.

Shemo mora zdravnik izbrati na podlagi ocene posameznega bolnika, vključno z ovrednotenjem tveganja za trombembolijo in tveganja za krvavitev. Pri bolnikih brez zapletov, z majhnim tveganjem za ponovitev VTE je priporočljivo uporabiti odmerno shemo 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan. Pri vseh drugih bolnikih, npr. debelih bolnikih, bolnikih s simptomatsko PE, rakom, ponovno VTE ali proksimalno trombozo (*vena iliaca*), je priporočljivo uporabiti odmerno shemo 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan.

Zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom se predpiše za povprečno 10 dni. Ko je ustrezno, je treba uvesti peroralne antikoagulate (glejte "Prehod med natrijevim enoksaparinatom in peroralnimi antikoagulanti" na koncu poglavja 4.2).

Pri podaljšanem zdravljenju globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanju njenega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom morajo zdravniki previdno oceniti tveganje za trombembolijo in tveganje za krvavitev pri posameznem bolniku.

Priporočeni odmerek je 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan v subkutani injekciji v obdobju 5 do 10 dni, nato pa 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano v obdobju do 6 mesecev. Po 6 mesecih antikoagulantnega zdravljenja je potrebno ponovno oceniti njegove koristi.

Preprečevanje nastanka krvnih strdkov med hemodializo

Priporočeni odmerek je 100 i.e./kg (1 mg/kg) natrijevega enoksaparinata.

Bolnikom, ki imajo veliko tveganje za krvavitev, je treba odmerek zmanjšati na 50 i.e./kg (0,5 mg/kg) v primeru dvojnega žilnega dostopa ali na 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) v primeru enojnega žilnega dostopa.

Med hemodializo je treba natrijev enoksaparinat vbrizgati v arterijsko linijo sistema, in sicer na začetku dializiranja. Učinek tega odmerka po navadi zadošča za 4-urno dializo, a če se pojavijo fibrinski obročki, npr. po dializi, ki je daljša kot po navadi, je mogoče dati dodaten odmerek od 50 do 100 i.e./kg (0,5 do 1 mg/kg).

Podatkov o bolnikih, ki bi uporabljali natrijev enoksaparinat za profilakso ali zdravljenje in med hemodializami, ni.

Akutni koronarni sindrom: Zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI ter zdravljenje akutnega STEMI

Za zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur v subkutani injekciji, dani v kombinaciji z antiagregacijskim zdravljenjem. Zdravljenje mora trajati vsaj 2 dni, nadaljevati ga je treba do klinične stabilizacije. Običajno traja zdravljenje od 2 do 8 dni.

Acetilsalicilna kislina je priporočljiva za vse bolnike brez kontraindikacij, in sicer v začetnem peroralnem polnilnem odmerku od 150 do 300 mg (pri bolnikih, ki še niso prejeli acetilsalicilne kisline) in v vzdrževalnem odmerku od 75 do 325 mg/dan dolgoročno, ne glede na strategijo zdravljenja.

Za zdravljenje akutnega STEMI je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata enkratno intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg) in 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano, nato pa 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur (največ 10.000 i.e. (100 mg) za vsakega od prvih dveh subkutanih odmerkov). Sočasno je treba uporabiti ustrezno antiagregacijsko zdravljenje, na primer peroralno acetilsalicilno kislino (od 75 do 325 mg enkrat na dan), če ni kontraindicirano. Priporočeno trajanje zdravljenja je 8 dni ali do odpusta iz bolnišnice, kar od tega je prej. Kadar je natrijev enoksaparinat uporabljen s trombolitikom (specifičnim ali nespecifičnim za fibrin), ga je treba dati v obdobju od 15 minut pred do 30 minut po začetku fibrinolitičnega zdravljenja.

- Za odmerke pri bolnikih, starih ≥ 75 let, glejte odstavek "Starejše osebe".
- Če je bil pri bolnikih, zdravljenih s PKI, zadnji subkutani odmerek natrijevega enoksaparinata uporabljen manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, dodatno dajanje ni potrebno. Če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem, je treba dati intravenski bolus 30 i.e./kg (0,3 mg/kg) natrijevega enoksaparinata.

Posebne populacije bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega enoksaparinata pri pediatrični populaciji nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejše osebe

Starejšim bolnikom odmerka ni treba zmanjšati za nobeno indikacijo razen za STEMI; izjema so bolniki, ki imajo okvarjeno delovanje ledvic (glejte spodaj "Okvara ledvic" in poglavje 4.4).

Za zdravljenje akutnega STEMI pri starejših bolnikih, starih ≥ 75 let, se ne sme uporabiti začetnega intravenskega bolusa. Odmerjanje začnite s 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) subkutano na 12 ur (največ 7.500 i.e. (75 mg) za vsakega od prvih dveh subkutanih odmerkov, nato pa 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) subkutano za preostale odmerke). Za odmerke pri starejših bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic glejte "Okvara ledvic", spodaj, in poglavje 4.4.

Okvara jeter

Podatkov o bolnikih z okvaro jeter je malo (glejte poglavji 5.1 in 5.2), zato je pri takšnih bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Huda okvara ledvic

Natrijev enoksaparinat ni priporočljiv za bolnike s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), ker za to populacijo ni dovolj podatkov o drugih uporabah razen za preprečevanje nastanka krvnih strdkov pri zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Preglednica za odmerke pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15-30 ml/min):

Indikacija	Odmerna shema
Profilaksa venske trombembolične bolezni	2.000 i.e. (20 mg) subkutano enkrat na dan
Zdravljenje GVT in PE	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Zdravljenje akutnega STEMI (bolniki, mlajši od 75 let)	1 x intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg) in obenem 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano, nato 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano na 24 ur
Zdravljenje akutnega STEMI (bolniki, starejši od 75 let)	Brez začetnega intravenskega bolusa 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano, nato 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano na 24 ur

Priporočene prilagoditve odmerkov ne veljajo, če je indikacija hemodializa.

Zmerna in blaga okvara ledvic

Čeprav pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina 30-50 ml/min) ali blago (očistek kreatinina 50-80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi, je priporočljivo natančno klinično spremljanje.

Način uporabe

Zdravilo Inhixa ni indicirano za intramuskularno uporabo in ga ne smete dajati po tej poti.

Za profilakso venske trombembolične bolezni po operaciji, za zdravljenje GVT in PE, za podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom, ter za zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI je treba natrijev enoksaparinat injicirati subkutano.

Zdravljenje akutnega STEMI je treba začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.

Za preprečevanje nastanka strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo se daje skozi arterijsko linijo v dializni obtok.

Napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo je pripravljena za takojšnjo uporabo.

Pri uporabi ampul ali večodmernih vial je za odvzem ustrezne količine zdravila priporočljivo uporabiti tuberkulinsko ali drugo enakovredno brizgo.

Postopek subkutanega injiciranja

Zaželeno je, da bolnik med injiciranjem leži. Natrijev enoksaparinat se daje z globoko subkutano injekcijo.

Pri uporabi napolnjene injekcijske brizge iz nje pred injiciranjem ne smete poskušati odstraniti zračnega mehurčka, da ne pride do izgube zdravila. Če potrebna količina zdravila za injiciranje zahteva prilagoditev glede na bolnikovo telesno maso, je treba uporabiti graduirano napolnjeno injekcijsko brizgo, s katero boste potrebno količino dosegli tako, da boste pred injiciranjem zavrgli odvečno količino. V nekaterih

primerih zaradi graduacije na brizgi ni mogoče nastaviti točnega odmerka; v takšnem primeru je treba količino zaokrožiti na najbližjo graduacijo.

Injicirati je treba izmenjaje v levi in desni anterolateralni ali posterolateralni del trebušne stene.

Celotno dolžino igle navpično zabodite v kožno gubo, ki jo nežno držite med palcem in kazalcem. Kožne gube ne smete izpustiti, dokler injiciranje ni končano. Mesta injiciranja po injiciranju ne drgnite.

Opomba za napolnjene injekcijske brizge, opremljene z avtomatskim varnostnim sistemom: Varnostni sistem se sproži na koncu injiciranja (glejte navodila v poglavju 6.6).

V primeru samoinjiciranja je treba bolniku naročiti, naj upošteva navodila v navodilu za uporabo, priloženem v pakiranju zdravila.

Intravensko (bolusno) injiciranje (samo za indikacijo akutni STEMI)

Zdravljenje akutnega STEMI je treba začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.

Za intravensko injiciranje je mogoče uporabiti ali večodmerno vialo ali napolnjeno injekcijsko brizgo. Natrijev enoksaparinat je treba dati po intravenski liniji. Ne smete ga mešati ali uporabiti sočasno z drugimi zdravili. Da boste preprečili možno mešanje natrijevega enoksaparinata z drugimi zdravili, morate intravenski dostop sprati z zadostno količino 9 mg/ml (0,9%) natrijevega klorida ali glukoze v vodi za injiciranje, in sicer pred dajanjem intravenskega bolusa natrijevega enoksaparinata in po njem, da boste nastavek očistili zdravila. Natrijev enoksaparinat lahko varno daste z normalno raztopino natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9 %) ali 5 % glukoze v vodi za injiciranje.

Začetni bolus 3.000 i.e. (30 mg)

Za injiciranje začetnega bolusa 3.000 i.e. (30 mg) natrijevega enoksaparinata z graduirano napolnjeno injekcijsko brizgo je treba iztisniti odvečno količino, tako da bo v brizgi ostalo le 3.000 i.e. (30 mg). Odmerek 3.000 i.e. (30 mg) lahko potem neposredno injicirate v intravensko linijo.

Dodaten bolus za PKI, če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem

Bolniki, zdravljeni s PKI, morajo dobiti dodaten intravenski odmerek 30 i.e./kg (0,3 mg/kg), če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Da bi zagotovili točnost majhnih injiciranih količin, je zdravilo priporočljivo razredčiti na 300 i.e./ml (3 mg/ml).

Za pripravo raztopine 300 i.e./ml (3 mg/ml) z uporabo napolnjene injekcijske brizge s 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata je priporočljivo uporabiti 50-ml infuzijsko vrečko (tj. z uporabo raztopine natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9 %) ali 5 % glukoze v vodi za injiciranje) takole:

Iz infuzijske vrečke z brizgo je treba odvzeti 30 ml raztopine in jo zavreči. Injicirajte celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge s 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata v 20 ml, ki so preostali v vrečki. Vsebinsko vrečke nežno premešajte. Z brizgo, s katero boste zdravilo injicirali v intravensko linijo, odvezmite iz vrečke potrebno količino razredčene raztopine.

Ko je razredčenje končano, lahko količino, ki jo je treba injicirati, izračunate po formuli [količina razredčene raztopine (ml) = bolnikova telesna masa (kg) x 0,1], ali uporabite spodnjo preglednico. Raztopino je priporočljivo pripraviti tik pred uporabo.

Količina, ki jo je treba injicirati v intravensko linijo po dokončanem razredčenju na koncentracijo 300 i.e. (3 mg)/ml.

Telesna masa	Potrebni odmerek: 30 i.e./kg (0,3 mg/kg)		Količina, ki jo je treba injicirati, če je razredčenje opravljeno na končno koncentracijo 300 i.e. (3 mg)/ml
[kg]	i.e.	[mg]	[ml]
45	1.350	13,5	4,5
50	1.500	15	5
55	1.650	16,5	5,5
60	1.800	18	6
65	1.950	19,5	6,5
70	2.100	21	7
75	2.250	22,5	7,5
80	2.400	24	8
85	2.550	25,5	8,5
90	2.700	27	9
95	2.850	28,5	9,5
100	3.000	30	10
105	3.150	31,5	10,5
110	3.300	33	11
115	3.450	34,5	11,5
120	3.600	36	12
125	3.750	37,5	12,5
130	3.900	39	13
135	4.050	40,5	13,5
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

Injiciranje v arterijsko linijo

Skozi arterijsko linijo se zdravilo v dializni obtok aplicira za preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in peroralnimi antikoagulantni

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in antagonisti vitamina K (VKA – Vitamin K Antagonists)

Za nadzor nad učinkom VKA je treba poostriti klinični nadzor in laboratorijske preiskave (protrombinski čas, izražen kot internacionalno normalizirano razmerje [INR]).

Ker je potreben določen čas, preden VKA doseže svoj največji učinek, je treba uporabo natrijevega enoksaparinata nadaljevati v stalnem odmerku, dokler je potrebno, da bi vrednost INR v dveh zaporednih testiranjih ohranili znotraj želenega terapevtskega območja za konkretno indikacijo.

Bolnikom, ki trenutno prejemajo VKA, je treba VKA ukiniti in jim prvi odmerek natrijevega enoksaparinata dati, ko se vrednost INR zniža pod terapevtsko območje.

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in neposrednimi peroralnimi antikoagulanti (DOAC – Direct Oral Anticoagulants)

Bolnikom, ki trenutno prejemajo natrijev enoksaparinat, slednjega ukinite in uvedite DOAC od 0 do 2 uri pred časom, ko bi bil na vrsti naslednji redni odmerek natrijevega enoksaparinata (v skladu z navodili za uporabo DOAC).

Bolnikom, ki trenutno prejemajo DOAC, je treba dati prvi odmerek natrijevega enoksaparinata ob času, ko bi bil na vrsti naslednji odmerek DOAC.

Uporaba v primeru spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulantno zdravljenje v okviru epiduralne ali spinalne anestezije/analgezije ali lumbalne punkcije, je zaradi tveganja za nevraksialne hematome priporočljiv skrben nevrološki nadzor (glejte poglavje 4.4).

V odmerkih, ki se uporabljajo za profilakso

Med zadnjo injekcijo natrijevega enoksaparinata v profilaktičnih odmerkih in vstavitvijo igle ali katetra mora miniti vsaj 12 ur brez punkcij.

V primeru kontinuiranih tehnik je potreben podoben odlog vsaj 12 ur pred odstranitvijo katetra.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min pride v poštev podvojitev časa do punkcije/namestitve ali odstranitve katetra na vsaj 24 ur.

Dvourna predoperacijska uvedba 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata ni združljiva z nevraksialno anestezijo.

V odmerkih, ki se uporabljajo za zdravljenje

Med zadnjo injekcijo natrijevega enoksaparinata v kurativnih odmerkih in vstavitvijo igle ali katetra mora miniti vsaj 24 ur brez punkcij (glejte tudi poglavje 4.3).

V primeru kontinuiranih tehnik je potreben podoben odlog 24 ur pred odstranitvijo katetra.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min pride v poštev podvojitev časa do punkcije/namestitve ali odstranitve katetra na vsaj 48 ur.

Bolniki, ki prejemajo odmerke dvakrat na dan (tj. 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) dvakrat na dan ali 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan), morajo izpustiti drugi odmerek natrijevega enoksaparinata, da se zagotovi zadosten presledek med namestitvijo ali odstranitvijo katetra.

Ob teh časih so koncentracije anti-Xa še zaznavne in takšni odlogi niso zagotovilo, da se ne bo pojavil nevraksialni hematoma.

Prav tako ne uporabljajte natrijevega enoksaparinata, dokler ne minejo vsaj 4 ure po spinalni/epiduralni punkciji ali odstranitvi katetra. Odlog mora temeljiti na oceni koristi in tveganja, ki vključuje tako tveganje za trombozo kot tveganje za krvavitev, upošteva poseg in bolnikove dejavnike tveganja.

4.3 Kontraindikacije

Natrijev enoksaparinat je kontraindiciran pri bolnikih s:

- Preobčutljivostjo za natrijev enoksaparinat, heparin ali njegove derivate, vključno z nizkomolekularnimi heparini (NMH), ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Anamnezo imunske, s heparinom izzvane trombocitopenije (HIT) v zadnjih 100 dneh ali prisotnost protiteles v obtoku (glejte tudi poglavje 4.4).
- Aktivno, klinično pomembno krvavitvijo in stanji, povezanimi z velikim tveganjem za krvavitev, vključno z nedavno hemoragično možgansko kapjo, gastrointestinalno razjedo, prisotnostjo maligne novotvorbe z velikim tveganjem za krvavitev, nedavno operacijo na možganih, hrbtnem mozgu ali očeh, znanimi varicami požiralnika ali sumom nanje, arteriovenskimi malformacijami, žilnimi anevrizmami ali pomembnimi intraspinalnimi ali intracerebralnimi žilnimi nepravilnostmi.
- Spinalno ali epiduralno anestezijo ali lokoregionalno anestezijo v primeru uporabe natrijevega enoksaparinata v predhodnih 24 urah (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

NMH so biološka zdravila. Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošno

Natrijevega enoksaparinata ni mogoče uporabljati medsebojno zamenljivo (enota za enoto) z drugimi NMH. Ta zdravila se med seboj razlikujejo po postopku izdelave, molekulski masi, specifični aktivnosti anti-Xa in anti-IIa, enotah, odmerkih ter klinični učinkovitosti in varnosti. Posledica tega so razlike v farmakokinetiki in spremljajočih bioloških učinkih (npr. antitrombinsko delovanje in medsebojno delovanje s trombociti). Zato sta potrebni posebna pozornost in upoštevanje navodil za uporabo, specifičnih za vsako lastniško zdravilo.

Anamneza HIT (> 100 dni)

Uporaba natrijevega enoksaparinata je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo v anamnezi imunsko HIT v zadnjih 100 dneh, ali imajo protitelesa v obtoku (glejte poglavje 4.3). Protitelesa v obtoku lahko ostanejo prisotna več let.

Natrijev enoksaparinat je treba skrajno previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo (> 100 dni) heparinsko izzvane trombocitopenije brez protiteles v obtoku. Odločitev za uporabo natrijevega enoksaparinata sme biti v takšnem primeru narejena le po natančni oceni koristi in tveganja ter po razmisleku o drugih, neheparinskih možnostih zdravljenja (npr. natrijev danaparoid ali lepirudin).

Nadziranje števila trombocitov

Pri bolnikih z rakom in s številom trombocitov pod 80 G/L je treba primernost uporabe antikoagulantnega zdravljenja presoditi za vsak primer posebej, priporočljivo pa je tudi natančno spremljanje.

Tudi pri NMH obstaja tveganje za HIT, posredovano s protitelesi. Če se trombocitopenija pojavi, se to po navadi zgodi med 5. in 21. dnem po začetku zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom.

Tveganje za HIT je večje pri bolnikih po operaciji in predvsem po operacijah na srcu ter pri onkoloških bolnikih.

Zato je pred začetkom zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom in redno med zdravljenjem priporočljivo kontrolirati število trombocitov.

V primeru kliničnih simptomov, ki nakazujejo HIT (kakrašen koli nov pojav arterijske in/ali venske trombembolije, kakršna koli boleča kožna sprememba na mestu injiciranja, kakršna koli alergijska ali anafilaktoidna reakcija na zdravljenje), je treba kontrolirati število trombocitov. Bolniki se morajo zavedati, da se lahko pojavijo takšni simptomi, in vedeti, da morajo v takšnem primeru obvestiti svojega splošnega zdravnika.

Če se pojavi potrjeno občutno zmanjšanje števila trombocitov (30 do 50 % začetnega števila), je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nemudoma prekiniti in bolnik mora preiti na drugo, neheparinsko antikoagulantno zdravljenje.

Krvavitev

Tako kot pri drugih antikoagulantih se lahko kjer koli v telesu pojavi krvavitev. Če se pojavi krvavitev, je treba ugotoviti njen vir in uvesti ustrezno zdravljenje.

Tako kot druge antikoagulate je treba tudi natrijev enoksaparinat previdno uporabljati pri stanjih, povezanih z večjo možnostjo za krvavitve; takšna so npr.:

- okvarjena hemostaza,
- anamneza peptične razjede,
- nedavna ishemična možganska kap,
- huda arterijska hipertenzija,
- nedavna diabetična retinopatija,
- nevrološka ali oftalmološka operacija,
- sočasna uporaba zdravil, ki poslabšajo hemostazo (glejte poglavje 4.5).

Laboratorijske preiskave

V odmerkih, uporabljanih za profilakso venske trombembolije, natrijev enoksaparinat ne vpliva pomembno na čas krvavitve in preiskave celotne koagulacije krvi. Prav tako ne vpliva na agregacijo trombocitov ali vezavo fibrinogena na trombocite.

Med uporabo večjih odmerkov se lahko pojavi podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ) in aktiviranega časa strjevanja (ACT – *activated clotting time*). Podaljšanje aPTČ in ACT ne korelirata linearno z večanjem antitrombotičnega delovanja natrijevega enoksaparinata, zato sta neprimerna in nezanesljiva za spremljanje njegovega delovanja.

Spinalna/epiduralna anestezija ali lumbalna punkcija

Spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije se ne sme opraviti v 24 urah po uporabi terapevtskih odmerkov natrijevega enoksaparinata (glejte poglavje 4.3).

Med sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in spinalne/epiduralne anestezije ali spinalne punkcije so bili opisani nevraksialni hematomi, ki so povzročili dolgotrajno ali trajno paralizo. Ti učinki se redko pojavijo med uporabo natrijevega enoksaparinata v odmerku do 4.000 i.e. (40 mg) na dan ali manj.

Tveganje za te učinke je večje v primeru pooperacijske uporabe stalnih epiduralnih katetrov, med sočasno uporabo dodatnih zdravil, ki vplivajo na hemostazo, npr. nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), v primeru travmatske ali ponavljajoče se epiduralne ali spinalne punkcije, ali pri bolnikih z anamnezo spinalne operacije ali spinalno deformacijo.

Da bi zmanjšali tveganje za krvavitve, povezano s sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in epiduralne oz. spinalne anestezije/analgezije ali spinalne punkcije, je treba upoštevati farmakokinetične značilnosti natrijevega enoksaparinata (glejte poglavje 5.2). Namestitev ali odstranitev epiduralnega katetra oz. lumbalno punkcijo je najbolje izvesti, ko je antikoagulantni učinek natrijevega enoksaparinata majhen, toda natančen čas, ko je dosežen dovolj majhen antikoagulantni učinek pri posameznem bolniku, ni znan. Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 - 30 ml/min je potreben dodaten preudarek, ker je odstranjevanje natrijevega enoksaparinata dolgotrajnejše (glejte poglavje 4.2).

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulantno zdravljenje v primeru epiduralne/spinalne anestezije/analgezije ali lumbalne punkcije, sta potrebna skrajna pozornost in pogost nadzor, da bi odkrili znake in simptome nevrološke okvare, npr. bolečino v srednji črti hrbta, senzorične ali motorične izpade (omrtvičenost ali šibkost spodnjih udov) ter moteno delovanje črevesa in/ali sečnega mehurja. Bolnikom naročite, da morajo nemudoma povedati, če občutijo katerega od omenjenih znakov ali simptomov. Če obstaja sum na znake ali simptome spinalnega hematoma, je treba začeti nujno diagnostiko in zdravljenje, vključno z dekompresijo hrbtenjače, čeprav takšno zdravljenje morda ne bo preprečilo ali odpravilo nevroloških posledic.

Nekroza kože/kožni vaskulitis

Med uporabo NMH sta bila opisana nekroza kože in kožni vaskulitis; če se pojavi kateri od njiju, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti.

Postopki za perkutano koronarno revaskularizacijo

Za zmanjšanje nevarnost krvavitve po žilnih posegih med zdravljenjem nestabilne angine pectoris, NSTEMI in akutnega STEMI, se morate natanko držati priporočenih presledkov med injiciranjem odmerkov natrijevega enoksaparinata. Po PKI je pomembno doseči hemostazo na mestu punkcije. Če uporabite zaporni pripomoček, lahko ovojnico odstranite nemudoma. Če uporabite ročno kompresijo, morate ovojnico odstraniti 6 ur po zadnji intravenski/subkutani injekciji natrijevega enoksaparinata. Če naj se zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nadaljuje, se naslednjega predvidenega odmerka ne sme uporabiti prej kot 6 do 8 ur po odstranitvi ovojnice. Mesto posega je treba opazovati, da bi odkrili znake krvavitve ali nastanka hematoma.

Akutni infekcijski endokarditis

Uporaba heparina pri bolnikih z akutnim infekcijskim endokarditisom po navadi ni priporočljiva zaradi tveganja za možgansko krvavitev. Če je takšna uporaba popolnoma nujna, se je zanjo treba odločiti le po skrbni individualni oceni koristi in tveganja.

Mehanične protetične srčne zaklopke

Uporaba natrijevega enoksaparinata ni ustrezno raziskana za tromboprofilakso pri bolnikih z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami. Pri bolnikih z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so za tromboprofilakso dobivali natrijev enoksaparinat, so bili opisani posamezni primeri tromboze na protetični srčni zaklopki. Možnost za oceno teh primerov omejujejo moteči dejavniki, med drugim osnovna bolezen in nezadostni klinični podatki. V nekaterih takšnih primerih je šlo za nosečnice, pri katerih je tromboza povzročila smrt matere in ploda.

Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami

Uporaba natrijevega enoksaparinata za tromboprofilakso pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami ni ustrezno raziskana. V klinični študiji nosečnic z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so dobivale natrijev enoksaparinat (100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan) za zmanjšanje tveganja za trombembolijo, so se pri 2 od 8 žensk pojavili krvni strdki, ki so povzročili zamašitev zaklopke ter smrt matere in ploda. Po prihodu zdravila na trg so bili opisani posamezni primeri tromboze zaklopke pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so za tromboprofilakso dobivale natrijev enoksaparinat. Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami imajo lahko večje tveganje za trombembolijo.

Starejše osebe

Pri starejših v območju profilaktičnih odmerkov niso opazili večje nagnjenosti h krvavitvam. V območju terapevtskih odmerkov pa lahko starejše bolnike (zlasti bolnike, stare osemdeset let in več) bolj ogrožajo krvavitveni zapleti. Priporočljiv je skrben klinični nadzor in pri bolnikih, starejših od 75 let, zdravljenih zaradi STEMI, pride v poštev zmanjšanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

Bolniki z okvaro ledvic so bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu in to povečuje tveganje za krvavitev. Pri teh bolnikih je priporočljiv natančen klinični nadzor in v poštev pride biološko spremljanje z meritvijo aktivnosti anti-Xa (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Natrijev enoksaparinat ni priporočljiv za bolnike s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), ker za to populacijo ni dovolj podatkov o drugih uporabah razen za preprečevanje nastanka krvnih strdkov pri zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Ker so bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina $< 15\text{--}30\text{ ml/min}$) pomembno bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu, jim je priporočljivo prilagoditi terapevtske in profilaktične odmerke (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina $30\text{--}50\text{ ml/min}$) in blago (očistek kreatinina $50\text{--}80\text{ ml/min}$) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara jeter

Natrijev enoksaparinat je treba pri bolnikih z okvaro jeter uporabljati previdno, ker imajo večjo možnost za krvavitve. Prilagajanje odmerka na podlagi nadzovanja ravni anti-Xa je pri bolnikih s cirozo jeter nezanesljivo in ni priporočljivo (glejte poglavje 5.2).

Majhna telesna masa

Pri bolnikih z majhno telesno maso (ženskah $< 45\text{ kg}$ in moških $< 57\text{ kg}$) so pri profilaktičnih odmerkih (neprilagojenih za telesno maso) opazali večjo izpostavljenost natrijevemu enoksaparinatu; to lahko poveča tveganje za krvavitve. Zato je treba te bolnike priporočljivo klinično nadzorovati (glejte poglavje 5.2).

Debeli bolniki

Debeli bolniki imajo večje tveganje za tromboembolijo. Varnost in učinkovitost profilaktičnih odmerkov pri debelih bolnikih ($\text{ITM} > 30\text{ kg/m}^2$) nista povsem ugotovljeni in soglasja glede prilagoditve odmerkov ni. Te bolnike je treba natančno opazovati glede znakov in simptomov tromboembolij.

Hiperkaliemija

Heparini lahko zavrejo izločanje aldosterona iz nadledvičnih žlez in lahko zaradi tega povzročijo hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo, kronično odpovedjo ledvic ali obstoječo metabolično acidozo in pri uporabnikih zdravil, ki zvišujejo kalij (glejte poglavje 4.5). Bolnikom s tveganjem je treba redno kontrolirati kalij v plazmi.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Akutna generalizirana eksantemska pustuloza

V povezavi z zdravljenjem z enoksaparinom so poročali o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP) z neznano pogostostjo. Ob predpisovanju zdravila je treba bolnike seznanimi z znaki in simptomi ter skrbno spremljati njihove kožne reakcije. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki nakazujejo na tovrstne reakcije, je treba zdravljenje z enoksaparinom nemudoma prekiniti in razmisliti o drugih možnostih zdravljenja (kot je ustrezno).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Zdravila, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavje 4.4)

Pred začetkom zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom je priporočljivo opustiti nekatera zdravila, ki vplivajo na hemostazo, če niso strogo indicirana. Če je kombinirano zdravljenje indicirano, je

priporočljivo natrijev enoksaparinat uporabljati ob natančnem kliničnem in laboratorijskem nadzoru, kot je primerno. Med takšna zdravila spadajo na primer:

- sistemski salicilati, acetilsalicilna kislina v protivnetnih odmerkih in NSAID, vključno s ketorolakom,
- drugi trombolitiki (npr. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) in antikoagulantni (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Naslednja zdravila se lahko previdno uporabijo sočasno z natrijevim enoksaparinatom:

Druga zdravila, ki vplivajo na hemostazo, na primer:

- zaviralci agregacije trombocitov, vključno z acetilsalicilno kislino v antiagregacijskih odmerkih (zaščita srca), klopidogetrel, tiklopidin in antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, ki so indicirani pri akutnem koronarnem sindromu, zaradi tveganja za krvavitve,
- dekstran 40,
- sistemski glukokortikoidi.

Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo kalija

Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu, je mogoče uporabiti sočasno z natrijevim enoksaparinatom ob natančnem kliničnem in laboratorijskem nadzoru (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri človeku ni dokazov, da bi enoksaparin v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti prehajal skozi placentno pregrado. O prehajanju v prvem trimesečju ni podatkov.

Študije na živalih niso pokazale znakov fetotoksičnosti ali teratogenosti (glejte poglavje 5.3). Podatki pri živalih so pokazali, da je prehajanje enoksaparina skozi placento minimalno.

Natrijev enoksaparinat naj bi med nosečnostjo uporabljali le, če zdravnik ugotovi, da je to res potrebno. Nosečnice, ki prejemajo natrijev enoksaparinat, je treba natančno nadzorovati glede znakov krvavitve ali prekomerne antikoagulacije in jih je treba opozoriti na tveganje za krvavitve. Razen tveganja, opaženega pri nosečnicah s protetičnimi srčnimi zaklopkami, podatki v celoti pri nosečnicah ne kažejo večjega tveganja za krvavitve, trombocitopenijo ali osteoporozo v primerjavi s tveganjem, zabeleženim pri nenosečih ženskah (glejte poglavje 4.4).

Če je načrtovana epiduralna anestezija, je priporočljivo pred tem prenehati zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se nespremenjeni enoksaparin pri človeku izloča v materinem mleku. Pri doječih podganah je prehajanje enoksaparina in njegovih presnovkov v mleko zelo majhno.

Peroralna absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna. Zdravilo Inhixa se lahko uporablja med obdobjem dojenja.

Plodnost

Kliničnih podatkov o plodnosti v zvezi z natrijevim enoksaparinatom ni. Študije na živalih niso pokazale učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Natrijev enoksaparinat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Natrijev enoksaparinat so ocenili pri več kot 15.000 bolnikih, ki so ga prejeli v kliničnih preskušanjih. To je obsegalo 1.776 primerov za profilakso GVT po ortopedski ali trebušni operaciji pri bolnikih s tveganjem za tromboembolične zaplete, 1.169 za profilakso GVT pri akutno bolnih nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo, 559 za zdravljenje GVT s PE ali brez nje, 1.578 za zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q ter 10.176 za zdravljenje akutnega STEMI.

Sheme uporabe natrijevega enoksaparinata, uporabljene v teh kliničnih preskušanjih, so se razlikovale glede na indikacije. Za profilakso GVT po operaciji in pri akutno bolnih nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo je bil odmerek natrijevega enoksaparinata 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan. Za zdravljenje GVT s PE ali brez nje so bili bolniki, ki so prejeli natrijev enoksaparinat, zdravljeni z odmerkom 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur ali z odmerkom 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) subkutano enkrat na dan. V kliničnih preskušanjih za zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q so bili odmerki 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur, v klinični študij za zdravljenje akutnega STEMI pa je bila shema natrijevega enoksaparinata 3.000 i.e. (30 mg) v intravenskem bolusu, ki mu je sledila uporaba 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur.

V kliničnih preskušanjih so bili najpogostejše zabeleženi neželeni učinki krvavitve, trombocitopenija in trombocitoza (glejte poglavje 4.4 in "Opis izbranih neželenih učinkov", spodaj).

Varnostne značilnosti enoksaparina pri podaljšanem zdravljenju GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom so podobne njegovim varnostnim značilnostim pri zdravljenju GVT in PE.

Poročali so o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP) v povezavi z zdravljenjem z enoksaparinom (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Drugi neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih in zabeleženi po prihodu zdravila na trg, so podrobno navedeni spodaj (* označuje učinke, zabeležene po prihodu zdravila na trg).

Opredelevanje pogostnosti je: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: Krvavitev, hemoragična anemija*, trombocitopenija, trombocitoza

Redki: Eozinofilija*

Redki: Primeri imuno-alergijske trombocitopenije s trombozo; v nekaterih primerih se je kot zaplet tromboze pojavil infarkt organov ali ishemija udov (glejte poglavje 4.4).

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: Alergijska reakcija

Redki: Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vključno s šokom*

Bolezni živčevja

Pogosti: Glavobol*

Žilne bolezni

Redki: Spinalni hematom* (ali nevraksialni hematom). Te reakcije so povzročile različno stopnjo nevroloških okvar, vključno z dolgotrajno ali trajno paralizo (glejte poglavje 4.4).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti: Zvišanje jetrnih encimov (v glavnem transaminaz na > 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti)

Občasni: Hepatocelularna okvara jeter*

Redki: Holestatska okvara jeter*

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: Urtikarija, srbenje, eritem

Občasni: Bulozni dermatitis

Redki: Alopecija*

Redki: Kožni vaskulitis*, nekroza kože*, ki se po navadi pojavi na mestu injiciranja (pred temi pojavi so se po navadi razvili purpura ali infiltrirani in boleči eritematozni plaki).

Vozlički* na mestu injiciranja (vnetni vozlički, ki niso bili cistični skupki enoksaparina). Ti po nekaj dnevih izginejo in zdravljenja zaradi njih bi smeli prekiniti.

Neznana: Akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: Osteoporoza* po dolgotrajnem zdravljenju (več kot 3 mesece)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: Hematom na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, druge reakcije na mestu injiciranja (na primer edem, krvavitev, preobčutljivost, vnetje, masa, bolečina ali reakcija)

Občasni: Lokalno draženje, nekroza kože na mestu injiciranja

Preiskave

Redki: Hiperkaliemija* (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Vključno s hudimi krvavitvami, opisanimi pri največ 4,2 % bolnikov (kirurški bolniki). Nekateri od teh primerov so bili smrtni. Pri kirurških bolnikih so bili krvavitveni zapleti ocenjeni kot hudi: (1) če je krvavitev povzročila pomemben kliničen dogodek, ali (2) če jo je spremljalo znižanje hemoglobina za ≥ 2 g/dl ali transfuzija 2 ali več enot krvnih pripravkov. Retroperitonealne in intrakranialne krvavitve so bile vedno ocenjene kot hude.

Tako kot pri drugih antikoagulansih se krvavitev lahko pojavi v prisotnosti spremljajočih dejavnikov tveganja, npr.: organskih lezij, nagnjenih h krvavitvi, invazivnih posegov ali sočasne uporabe zdravil, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Organski sistem	Profilaksa pri kirurških bolnikih	Profilaksa pri nekirurških bolnikih	Zdravljenje bolnikov z GVT s PE ali brez nje	Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	Zdravljenje bolnikov z nestabilno angino pectoris in MI brez zobca Q	Zdravljenje bolnikov z akutnim STEMI
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Zelo pogosti:</i> Krvavitev ^a <i>Redki:</i> Retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev ^a	<i>Zelo pogosti:</i> Krvavitev ^a <i>Občasni:</i> Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti</i> ^b : Krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev ^a <i>Redki:</i> Retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev ^a <i>Občasni:</i> Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev

^a: npr. hematoma, ekhimoz, druge kot na mestu injiciranja, hematoma rane, hematurija, epistaksa in gastrointestinalna krvavitev.

^b: pogostost so proučevali v retrospektivni študiji pri 3526 bolnikih (glejte poglavje 5.1)

Trombocitopenija in trombocitoza (glejte poglavje 4.4 Nadziranje števila trombocitov)

Organski sistem	Profilaksa pri kirurških bolnikih	Profilaksa pri nekirurških bolnikih	Zdravljenje bolnikov z GVT s PE ali brez nje	Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	Zdravljenje bolnikov z nestabilno angino pectoris in MI brez zobca Q	Zdravljenje bolnikov z akutnim STEMI
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Zelo pogosti:</i> Trombocitoza ^b <i>Pogosti:</i> Trombocitopenija	<i>Občasni:</i> Trombocitopenija	<i>Zelo pogosti:</i> Trombocitoza ^b <i>Pogosti:</i> Trombocitopenija	<i>Neznani:</i> Trombocitopenija	<i>Občasni:</i> Trombocitopenija	<i>Pogosti:</i> Trombocitoza ^b Trombocitopenija <i>Zelo redki:</i> Imunološka trombocitopenija

^b: Povečanje števila trombocitov > 400 G/L

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega enoksaparinata pri otrocih nista bili dokazani (glejte poglavje 4.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Naključno preveliko odmerjanje intravensko, izven telesno ali subkutano uporabljenega natrijevega enoksaparinata lahko povzroči zaplete zaradi krvavitve. Po peroralni uporabi absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna, tudi v primeru zaužitja velikih odmerkov ne.

Ukrepanje

Antikoagulantni učinek je mogoče v veliki meri nevtralizirati s počasnim intravenskim injiciranjem protamina. Odmerek protamina je odvisen od odmerka injiciranega natrijevega enoksaparinata; če je bil natrijev enoksaparinat apliciran v zadnjih 8 urah, 1 mg protamina nevtralizira antikoagulantni učinek 100 i.e./kg (1 mg) natrijevega enoksaparinata. Če je od aplikacije natrijevega enoksaparinata do uporabe protamina preteklo več kot 8 ur, ali če se izkaže, da je potreben drugi odmerek protamina, je mogoče uporabiti infuzijo 0,5 mg protamina na 100 i.e. (1 mg) natrijevega enoksaparinata. Če je od injiciranja natrijevega enoksaparinata minilo več kot 12 ur, utegne biti uporaba protamina nepotrebna. Vendar pa anti-Xa aktivnosti natrijevega enoksaparinata ni mogoče nikoli povsem nevtralizirati niti z velikimi odmerki protamina (največ okrog 60 %) (glejte informacije za predpisovanje soli protamina).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, heparinska skupina, oznaka ATC: B01A B05

Inhixa je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamični učinki

Enoksaparin je NMH s povprečno molekulsko maso približno 4.500 daltonov, pri katerem sta antitrombotično in antikoagulantno delovanje standardnega heparina ločena. Aktivna snov je natrijeva sol.

V prečiščenem sistemu *in vitro* ima natrijev enoksaparinat veliko aktivnost anti-Xa (približno 100 i.e./mg) in majhno aktivnost anti-IIa ali antitrombinsko aktivnost (približno 28 i.e./mg), z razmerjem 3,6. Te antikoagulantne učinke posreduje antitrombin III (ATIII); posledica je antitrombotično delovanje pri človeku.

Poleg enoksaparinovega delovanja anti-Xa/IIa so pri zdravih osebah, bolnikih in v nekliničnih modelih ugotovili še dodatne antitrombotične in protivnetne lastnosti enoksaparina.

Mednje spada od ATIII odvisno zavrtje drugih koagulacijskih faktorjev, npr. faktorja VIIa, indukcija sproščanja endogenega zaviralca poti tkivnega faktorja (TFPI – *Tissue Factor Pathway Inhibitor*) in zmanjšano sproščanje von Willebrandovega faktorja (vWF) iz žilnega endotelija v krvni obtok. Znano je, da ti faktorji pripomorejo k celotnemu antitrombotičnemu učinku natrijevega enoksaparinata.

Če je natrijev enoksaparinat uporabljen za profilaktično zdravljenje, nima pomembnega vpliva na aPTČ. Če je uporabljen za kurativno zdravljenje, se lahko aPTČ ob vrhu aktivnosti podaljša na 1,5- do 2,2-kratni kontrolni čas.

Klinična učinkovitost in varnost

Preprečevanje venske tromboembolične bolezni, povezane z operacijami

Podaljšana profilaksa VTE po ortopedskih operacijah

V dvojno slepi študiji podaljšane profilakse pri bolnikih z operativno zamenjavo kolka so 179 bolnikov brez venske tromboembolične bolezni, ki so bili med hospitalizacijo uvodoma zdravljeni z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano, po odpustu za 3 tedne randomizirali na shemo z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan (n = 90) ali na placebo (n = 89). Incidenca GVT je bila med podaljšano profilakso z natrijevim enoksaparinatom značilno manjša kot s placebom in zabeležili niso nobenega primera PE. Ugotovili niso tudi nobene večje krvavitve. Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Placebo enkrat na dan subkutano n (%)
Vsi zdravljeni bolniki s podaljšano profilakso	90 (100)	89 (100)
Vse VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
Vse GVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalne GVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,008

#Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,537

V drugi dvojno slepi študiji so 262 bolnikov brez venske tromboembolične bolezni in z operativno zamenjavo kolka, ki so bili med hospitalizacijo uvodoma zdravljeni z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano, po odpustu za 3 tedne randomizirali na shemo z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan (n = 131) ali na placebo (n = 131). Podobno kot v prvi študiji je bila incidenca VTE med podaljšano profilakso značilno manjša z natrijevim enoksaparinatom kot s placebom, in sicer tako za vse VTE (natrijev enoksaparinat 21 [16 %] in placebo 45 [34,4 %], p = 0,001) kot za GVT (natrijev enoksaparinat 8 [6,1 %] in placebo 28 [21,4 %], p = < 0,001. Med natrijevim enoksaparinatom in placebom niso ugotovili razlik v večjih krvavitvah.

Podaljšana profilaksa GVT po onkoloških operacijah

Dvojno slepo multicentrično preskušanje je primerjalo štiritedensko in enotedensko shemo profilakse z natrijevim enoksaparinatom glede varnosti in učinkovitosti pri 332 bolnikih, ki so imeli opravljeno elektivno operacijo zaradi raka v trebuhu ali medeničnem predelu. Bolniki so prejeli natrijev enoksaparinat (4.000 i.e. (40 mg) subkutano) na dan od 6 do 10 dni, potem pa so bili randomizirani na prejetje natrijevega enoksaparinata ali placeba za nadaljnjih 21 dni. Med 25. in 31. dnem je bila opravljena obojestranska venografija; v primeru pojavnosti simptomov venske tromboembolije pa je bila lahko opravljena že prej. Bolnike so spremljali tri mesece. Štiritedenska profilaksa z natrijevim enoksaparinatom po operaciji raka v trebuhu ali medeničnem predelu je v primerjavi z enotedensko profilakso z natrijevim enoksaparinatom značilno zmanjšala incidenco venografsko dokazane tromboze. Delež venskih tromboembolij na koncu dvojno slepe faze sta bila 12,0 % (n = 20) v skupini s placebom in 4,8 % (n = 8) v skupini z natrijevim enoksaparinatom, p = 0,02. Ta razlika se je ohranila tudi po treh mesecih [13,8 % v primerjavi s 5,5 % (n = 23 v primerjavi z 9), p = 0,01]. Med dvojno slepim obdobjem študije in med obdobjem spremljanja ni bilo razlik v deležih krvavitev ali drugih zapletov.

Profilaksa venske tromboembolične bolezni pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo, zaradi katere je mogoče pričakovati omejeno mobilnost

V dvojno slepi, multicentrični študiji vzporednih skupin so natrijev enoksaparinat v odmerkih 2.000 i.e. (20 mg) ali 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano primerjali s placebom za profilakso GVT pri nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo med akutno boleznijo (opredeljeno kot prehojena razdalja < 10 metrov ≤ 3 dni). Študija je vključila bolnike s srčnim popuščanjem (razred III ali IV po NYHA), akutno dihalno odpovedjo ali zapleteno kronično respiratorno insuficienco oz. akutno okužbo ali akutno revmatično boleznijo, če so imeli vsaj en dejavnik tveganja za VTE (starost ≥ 75 let, rak, predhodna VTE, debelost, varikozne vene, hormonsko zdravljenje, kronično srčno popuščanje ali kronična dihalna odpoved).

Skupno sta bila v študijo vključena 1.102 bolnika in 1.073 bolnikov je bilo zdravljenih. Zdravljenje se je nadaljevalo od 6 do 14 dni (mediano trajanje 7 dni). Natrijev enoksaparinat v odmerku 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano je zmanjšal incidenco VTE značilno bolj kot placebo. Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 2.000 i.e. (20 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Natrijev enoksaparinat 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Placebo n (%)
Vsi zdravljeni nekirurški bolniki med akutno boleznijo	287 (100)	291(100)	288 (100)
Vse VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Vse GVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalne GVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venski trombombolični dogodki; obsegali so GVT, PE in smrt, za katero je bilo ocenjeno, da je posledica trombombolije

* Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,0002

Približno 3 mesece po vključitvi je ostala incidenca VTE v terapevtski skupini s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata značilno manjša kot v skupini s placebom.

Pojavljanje vseh krvavitev je bilo v skupini s placebom 8,6 %, v skupini z 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata 11,7 % in v skupini s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata 12,6 %, večjih krvavitev pa v prvi 1,1 %, v drugi 0,3 % in v tretji 1,7 %.

Zdravljenje GVT s PE ali brez nje

V multicentrični študiji vzporednih skupin so 900 bolnikov z akutno GVT spodnje okončine, s PE ali brez nje, randomizirali na bolnišnično zdravljenje (i) z natrijevim enoksaparinatom 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano, (ii) z natrijevim enoksaparinatom 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur subkutano ali (iii) z intravenskim bolusom heparina (5.000 i.e.), ki mu je sledilo stalno infundiranje (uporabljeno tako, da je bil dosežen aPTČ od 55 do 85 sekund). Skupno je bilo v študiji randomiziranih 900 bolnikov in vsi so bili zdravljeni. Vsi bolniki so prejeli tudi natrijev varfarinat (odmerek prilagojen protrombinskemu času, tako da je bilo doseženo INR od 2,0 do 3,0), z začetkom v 72 urah po uvedbi natrijevega enoksaparinata ali običajnega heparinskega zdravljenja in z nadaljevanjem 90 dni. Natrijev enoksaparinat ali običajno heparinsko zdravljenje so uporabljali najmanj 5 dni in dokler ni bilo doseženo ciljno INR natrijevega varfarinata. Obe shemi z natrijevim enoksaparinatom sta bili enakovredni običajnemu heparinskemu zdravljenju, kar zadeva zmanjšanje tveganja za ponovno vensko tromembolijo (GVT in/ali PE). Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano n (%)	Natrijev enoksaparinat 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan subkutano n (%)	Heparin - glede na aPTČ prilagojeno intravensko zdravljenje n (%)
Vsi zdravljeni bolniki z GVT, s PE ali brez nje	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Vse VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Samo GVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalne GVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venski tromboembolični dogodek (GVT in/ali PE)

*95-odstotna intervala zaupanja za razliko med zdravljenji za vse VTE sta bila:

- natrijev enoksaparinat enkrat na dan v primerjavi s heparinom (-3,0 do 3,5)
- natrijev enoksaparinat na 12 ur v primerjavi s heparinom (-4,2 do 1,7)

Večjih krvavitev je bilo v skupini s 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) natrijevega enoksaparinata enkrat na dan 1,7 %, v skupini s 100 i.e./kg (1 mg/kg) natrijevega enoksaparinata dvakrat na dan 1,3 % in v skupini s heparinom 2,1 %.

Podaljšano zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njenega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom

V kliničnih preskušanjih z omejenim številom bolnikov je bil delež ponovitve VTE pri bolnikih, zdravljenih z enoksaparinom enkrat ali dvakrat na dan v obdobju 3 do 6 mesecev, primerljiv z deležem pri bolnikih, zdravljenih z varfarinom.

Učinkovitost v realnih življenjskih okoliščinah je bila ocenjena pri 4451 bolnikih s simptomatsko VTE in aktivnim rakom iz večnacionalnega registra bolnikov z VTE in drugimi vrstami tromboze (RIETE). 3526 bolnikov je prejelo enoksaparin subkutano v obdobju do 6 mesecev, 925 bolnikov pa je prejelo tinzaparin ali dalteparin subkutano. Od 3526 bolnikov, ki so bili zdravljeni z enoksaparinom, je 891 bolnikov prejelo začetno zdravljenje z odmerkom 1,5 mg/kg enkrat na dan in podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev (enkrat na dan, samostojno), 1854 bolnikov je prejelo začetni odmerek 1,0 mg/kg dvakrat na dan in podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev (dvakrat na dan, samostojno), 687 bolnikov pa je prejelo začetno zdravljenje z odmerkom 1,0 mg/kg dvakrat na dan in nato odmerek 1,5 mg/kg enkrat na dan (dvakrat na dan-enkrat na dan) kot tudi podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev. Do trenutka spremembe sheme uporabe, je povprečno zdravljenje trajalo 17 dni, mediano zdravljenje pa 8 dni. Občutnih razlik glede deleža ponovitve VTE med dvema skupinama ni bilo (glejte preglednico), enoksaparin pa je ustrezal vnaprej določenemu kriteriju za neinferiornost 1,5 (HR prilagojen glede na ustrezne spremenljivke 0,817, 95-odstotni interval zaupanja: 0,499-1,336). Statistika med dvema skupinama ni pokazala občutnih razlik v relativnem tveganju za večje (smrtonosne in nesmrtonosne) krvavitve in za vse vzroke smrti (glejte preglednico).

Preglednica. Izidi varnosti in učinkovitosti iz študije RIETECAT

Izid	Enoksaparin n = 3526	Drugi NMH n = 925	Prilagojena razmerja ogroženosti za
------	----------------------	-------------------	-------------------------------------

			enoksaparin/ostale NMH [95-odstotni interval zaupanja]
Ponovitev VTE	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Večja krvavitev	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Manjša krvavitev	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Splošno število smrti	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

Pregled izidov po shemah zdravljenja iz študije RIETECAT, opravljene pri bolnikih, ki so zaključili 6-mesečno zdravljenje, je na voljo spodaj:

Preglednica. 6-mesečni izidi pri bolnikih, ki so zaključili 6-mesečno zdravljenje, po shemah zdravljenja

Izid N (%) (95-odstotni interval zaupanja)	Enoksaparin, vse sheme	Enoksaparin, vse sheme					NMH, dovoljeni v EU
		Enoksaparin, enkrat na dan	Enoksaparin, dvakrat na dan	Enoksaparin, dvakrat do enkrat na dan	Enoksaparin, enkrat do dvakrat na dan	Enoksaparin, več kot en prehod	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Ponovitev VTE	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 %)
Večja krvavitev (smrtonosna in nesmrtonosna)	111 (7,8 %) (6,4 % - 9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 % - 9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 % - 12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 % - 7,3 %)	1 (7,1 %) (0 % - 22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5 % - 27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 % - 6,1 %)
Manjše klinično pomembne krvavitve	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 %)
Vsi vzroki smrti	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 %)
Smrtna pljučna embolija ali smrt zaradi krvavitve	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 %)

* Vsi podatki s 95-odstotnim intervalom zaupanja

Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST

V veliki multicentrični študiji so 3.171 bolnikov, vključenih v akutni fazi nestabilne angine pectoris ali miokardnega infarkta brez zobca Q, randomizirali na prejemanje natrijevega enoksaparinata 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur ali nefrakcioniranega heparina intravensko s prilagoditvijo glede na aPTČ. V

obeh skupinah so bolniki prejeli tudi 100 do 325 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan. Bolniki so se morali zdraviti v bolnišnici najmanj 2 dni in največ 8 dni, dokler se klinično stanje ni stabiliziralo, ni bila izvedena revaskularizacija ali bolnik ni bil odpuščen iz bolnišnice. Bolnike so morali spremljati do 30 dni. Natrijev enoksaparinat je v primerjavi s heparinom značilno zmanjšal skupno incidenco angine pectoris, miokardnega infarkta in smrti, z zmanjšanjem z 19,8 na 16,6 % (relativno zmanjšanje za 16,2 %) 14. dan. To zmanjšanje skupne incidence se je ohranilo po 30 dneh (s 23,3 na 19,8 %, relativno zmanjšanje tveganja 15 %).

Značilnih razlik glede večjih krvavitev ni bilo, čeprav so bile krvavitve na mestu subkutane injekcije pogostejše.

Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST

V veliki multicentrični študiji so 20.479 bolnikov s STEMI, primernih za fibrinolitичno zdravljenje, za 48 ur randomizirali ali na natrijev enoksaparinat v enkratnem intravenskem bolusu 3.000 i.e. (30 mg) ter 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano, čemur je sledilo subkutano injiciranje 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur ali na nefrakcionirani heparin intravensko glede na aPTČ. Vsi bolniki so poleg tega vsaj 30 dni dobivali tudi acetilsalicilno kislino. Odmerjanje natrijevega enoksaparinata je bilo prilagojeno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in starejših bolnikih, starih vsaj 75 let. Subkutane injekcije natrijevega enoksaparinata so dobivali do odpusta iz bolnišnice ali največ osem dni (kar od tega je bilo prej).

4.716 bolnikom so naredili perkutano koronarno intervencijo in dobili so antitrombotično podporo s slepljenim zdravilom v preskušanju. Zato je morala biti za bolnike na natrijevem enoksaparinatu PKI narejena na natrijevem enoksaparinatu (brez menjave) in po shemi, oblikovani v predhodnih študijah – tj. brez dodatnega odmerjanja, če je bila zadnja subkutana uporaba manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, in intravenski bolus 30 i.e./kg (0,3 mg/kg) natrijevega enoksaparinata, če je bila zadnja subkutana uporaba več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Natrijev enoksaparinat je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom značilno zmanjšal incidenco primarnega opazovanega dogodka, sestavljenega dogodka smrti zaradi katerega koli vzroka ali ponovnega miokardnega infarkta v prvih 30 dneh po randomizaciji [9,9 odstotka v skupini z natrijevim enoksaparinatom in 12,0 odstotkov v skupini z nefrakcioniranim heparinom] s 17-odstotnim relativnim zmanjšanjem tveganja ($p < 0,001$).

Koristi zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom, ki so se kazale s številnimi izidi učinkovitosti, so se pojavile po 48 urah: ob tem času je bilo relativno tveganje za ponovni miokardni infarkt 35 odstotkov manjše kot z nefrakcioniranim heparinom ($p < 0,001$).

Ugodni učinek natrijevega enoksaparinata na primarni opazovani dogodek je bil konsistenten po vseh ključnih podskupinah, vključno s starostjo, spolom, mestom infarkta, anamnezo sladkorne bolezni, anamnezo predhodnega miokardnega infarkta, vrsto uporabljenega fibrinolitika in časom do zdravljenja z zdravilom v preskušanju.

Natrijev enoksaparinat je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom pokazal značilno terapevtsko korist pri bolnikih, ki so imeli perkutano koronarno intervencijo v 30 dneh po randomizaciji (23-odstotno relativno zmanjšanje tveganja) ali so bili zdravljeni konzervativno (15-odstotno relativno zmanjšanje tveganja, $p = 0,27$ za interakcijo).

Delež sestavljenega opazovanega dogodka smrti, ponovnega miokardnega infarkta ali intrakranialne krvavitve (mera neto klinične koristi) v 30 dneh je bil v skupini z natrijevim enoksaparinatom značilno manjši (10,1 %) kot v skupini s heparinom (12,2 %) ($p < 0,0001$), kar pomeni 17 % relativno zmanjšanje tveganja v korist zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom.

Incidenca večjih krvavitev je bila po 30 dneh v skupini z natrijevim enoksaparinatom značilno večja (2,1 %, $p < 0,0001$) kot v skupini s heparinom (1,4 %). Incidenca gastrointestinalnih krvavitev je bila v skupini z natrijevim enoksaparinatom večja (0,5 %) kot v skupini s heparinom (0,1 %), incidenca intrakranialnih krvavitev pa je bila v obeh skupinah podobna (0,8 % z natrijevim enoksaparinatom in 0,7 % s heparinom). Ugodni učinek natrijevega enoksaparinata na primarni opazovani dogodek, ugotovljen v prvih 30 dneh, se je ohranil med 12-mesečnim obdobjem spremljanja.

Okvara jeter

Glede na podatke iz literature je uporaba 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh B-C) varna in učinkovita za preprečevanje portalne venske tromboze. Zavedati pa se je treba, da imajo v literaturi objavljene študije lahko svoje omejitve. Pri bolnikih z okvaro jeter je potrebna previdnost, ker imajo ti bolniki večjo možnost za krvavitve (glejte poglavje 4.4), pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh A, B in C) pa niso izvedli formalnih študij za ugotavljanje odmerka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne značilnosti

Farmakokinetične parametre natrijevega enoksaparinata so raziskali predvsem, kar zadeva časovni potek plazemske aktivnosti anti-Xa, pa tudi aktivnosti anti-IIa, in sicer v priporočenih razponih odmerkov po enkratni in ponavljajoči se subkutani uporabi ter po enkratni intravenski uporabi. Farmakokinetična aktivnost anti-Xa in anti-IIa je bila kvantitativno določena z validiranimi amidolitičnimi metodami.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost natrijevega enoksaparinata po subkutani injekciji je na podlagi aktivnosti anti-Xa skoraj 100 %.

Uporabiti je mogoče različne odmerke in oblike ter odmerne sheme.

Povprečna največja aktivnost anti-Xa v plazmi se pojavi od 3 do 5 ur po subkutanem injiciranju in doseže po enkratni subkutani uporabi 2.000 i.e. (20 mg) približno 0,2 anti-Xa i.e./ml, po 4.000 i.e. (40 mg) približno 0,4 anti-Xa i.e./ml, po 100 i.e./kg (1 mg/kg) približno 1,0 anti-Xa i.e./ml in po 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) približno 1,3 anti-Xa i.e./ml.

Intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg), ki mu je takoj sledila subkutana uporaba 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur, je dosegel uvodno največjo raven aktivnosti anti-Xa 1,16 i.e./ml ($n = 16$) in povprečno izpostavljenost, ki je ustrezala 88 % tiste v stanju dinamičnega ravnovesja. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo drugi dan zdravljenja.

Po ponavljajoči se subkutani uporabi 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan in 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan pri zdravih prostovoljcih je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo 2. dan, povprečno razmerje izpostavljenosti pa je približno 15 % večje kot po enkratnem odmerku. Po ponavljajoči se subkutani uporabi 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo od 3. do 4. dne. Povprečna izpostavljenost je približno 65 % večja kot po enkratnem odmerku, povprečna največja raven aktivnosti anti-Xa je približno 1,2 i.e./ml in povprečna najmanjša raven okoli 0,52 i.e./ml.

Injicirana količina in koncentracija odmerka v razponu od 100 do 200 mg/ml pri zdravih prostovoljcih ne vplivata na farmakokinetične parametre.

Kaže, da je farmakokinetika natrijevega enoksaparinata v priporočenem območju odmerka linearna. Intraindividualna in interindividualna variabilnost sta majhni. Po ponavljajoči se subkutani uporabi se zdravilo ne kopiči.

Plazemska aktivnost anti-IIa je po subkutani uporabi približno desetkrat manjša kot aktivnost anti-Xa. Povprečna največja raven aktivnosti anti-IIa se pojavi približno 3 do 4 ure po subkutanem injiciranju in doseže po večkratni uporabi 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan 0,13 i.e./ml in po uporabi 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan 0,19 i.e./ml.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata je približno 4,3 litra in je podoben volumnu krvi.

Biotransformacija

Natrijev enoksaparinat se presnovi predvsem v jetrih z desulfuracijo in/ali depolimerizacijo v vrste z manjšo molekulsko maso in veliko manjšo biološko močjo.

Izločanje

Natrijev enoksaparinat je snov z majhnim očistkom; povprečni očistek anti-Xa iz plazme po 6-urni intravenski infuziji 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) je 0,74 l/h.

Kaže, da je odstranjevanje enofazno; razpolovni čas je od 5 ur po uporabi enkratnega subkutanega odmerka do približno 7 ur po ponavljajočem se odmerjanju.

Ledvični očistek aktivnih fragmentov predstavlja okrog 10 % uporabljenega odmerka, celotno ledvično izločanje aktivnih in neaktivnih fragmentov pa 40 % odmerka.

Posebne populacije bolnikov

Starejše osebe

Na podlagi rezultatov analize populacijske farmakokinetike se kinetični profil natrijevega enoksaparinata pri starejših preiskovancih ne razlikuje od tistega pri mlajših, če je delovanje ledvic normalno. Ker pa je znano, da se delovanje ledvic s starostjo zmanjšuje, je odstranjevanje natrijevega enoksaparinata pri starejših bolnikih lahko upočasnjeno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

V raziskavi bolnikov z napredovalo cirozo, zdravljenih s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata enkrat na dan, je bila hujša okvara jeter (ocenjena s kategorijami po Child-Pughu) povezana z zmanjšanjem največje aktivnosti anti-Xa. To zmanjšanje so pripisali predvsem zmanjšanju ravni ATIII zaradi zmanjšane sinteze ATIII pri bolnikih z okvaro jeter.

Okvara ledvic

V stanju dinamičnega ravnovesja so ugotovili linearno povezanost med plazemskim očistkom anti-Xa in očistkom kreatinina, kar kaže na zmanjšan očistek natrijevega enoksaparinata pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic. Izpostavljenost anti-Xa, kot jo kaže AUC, je po ponavljajoči se subkutani uporabi odmerkov 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan pri blagi (očistek kreatinina 50-80 ml/min) in zmerni (očistek kreatinina 30-50 ml/min) okvari ledvic malenkostno povečana. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je AUC v stanju dinamičnega ravnovesja bistveno večja, povprečno za 65 % po večkratni subkutani uporabi odmerkov 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Hemodializa

Farmakokinetika natrijevega enoksaparinata je bila po enkratnih intravenskih odmerkih 25 i.e., 50 i.e. ali 100 i.e./kg (0,25, 0,50 ali 1,0 mg/kg) podobna kot v kontrolni populaciji, toda AUC je bila dvakrat večja kot v kontrolni populaciji.

Telesna masa

Po večkratni subkutani uporabi 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan je povprečna AUC aktivnosti anti-Xa v stanju dinamičnega ravnovesja pri debelih zdravih prostovoljcih (ITM 30-48 kg/m²) malenkostno večja kot pri nedebljih kontrolnih osebah, največja raven aktivnosti anti-Xa v plazmi pa ni povečana. Pri debelih osebah je za telesno maso korigirani očistek po subkutani uporabi manjši.

Če so uporabili odmerjanje, ki ni bilo korigirano za telesno maso, so po enkratnem subkutanem odmerku 4.000 i.e. (40 mg) ugotovili izpostavljenost anti-Xa, ki je bila pri ženskah z majhno telesno maso (< 45 kg) 52 % večja in pri moških z majhno telesno maso (< 57 kg) 27 % večja kot pri kontrolnih osebah z normalno telesno maso (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Med sočasno uporabljenim natrijevim enoksaparinatom in trombolitiki niso opazili farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Poleg antikoagulantnega učinka natrijevega enoksaparinata niso ugotovili znakov neželenih učinkov ne v 13-tedenski študiji toksičnosti subkutane uporabe 15 mg/kg/dan pri podganah in psih ne v 26-tedenskih študiji toksičnosti subkutane in intravenske uporabe 10 mg/kg/dan pri podganah in opicah.

Natrijev enoksaparinat v testiranjih *in vitro* (vključno z Amesovim testom in testom naprednih mutacij na mišjih limfomskih celicah) ni pokazal mutagenosti; prav tako na podlagi *in vitro* testa kromosomskih aberacij človeških limfocitov ter *in vitro* testa kromosomskih aberacij na podganjem kostnem mozgu ni pokazal klastogenosti.

Študije odmerkov do 30 mg/kg/dan natrijevega enoksaparinata, izvedene pri brejih podganah in kuncih, niso pokazale teratogenih učinkov ali fetotoksičnosti. Ugotovljeno je bilo, da natrijev enoksaparinat v subkutanih odmerkih do 20 mg/kg/dan ne vpliva na plodnost ali sposobnost razmnoževanja podganjih samcev in samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Subkutano injiciranje

Zdravila Inhixa ne smete mešati z drugimi zdravili.

Intravensko (bolusno) injiciranje (samo za indikacijo akutni STEMI)

Natrijev enoksaparin lahko varno dovajamo z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, ali 5 % glukoze dekstroze v vodi za injiciranje (glejte poglavje 4.2).

6.3 Rok uporabnosti

Napolnjena injekcijska brizga

3 leti

Zdravilo, razredčeno z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje ali 5 % glukoze v vodi za injiciranje

8 ur

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,8 ml raztopine v injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutila in z vijoličnim polipropilenskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z napravo za preprečevanje vboda po injiciranju.

Pakiranje po:

- 2, 10 in 30 napolnjenih injekcijskih brizg
- 10 in 30 napolnjenih injekcijskih brizg s pripomočkom za zaščito igle

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

NAVODILA ZA UPORABO: NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo brez pripomočka za zaščito igle

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

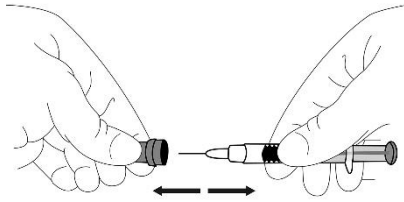
- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojninu. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.
- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

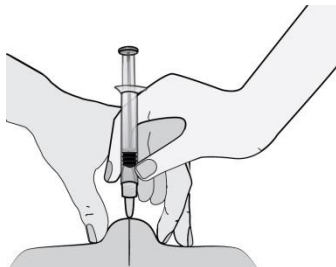


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnete bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.
- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven.



Podplutbe preprečite tako, da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojujnik poln, odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo in s pripomočkom za zaščito igle

Vaša napolnjena injekcijska igla je opremljena s pripomočkom za zaščito igle, ki služi za zaščito pred vbodom z iglo.

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

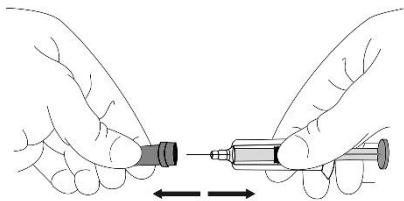
Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

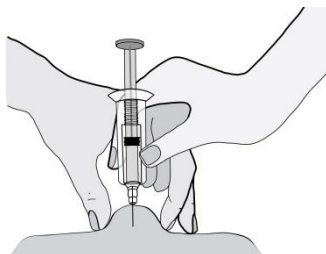


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

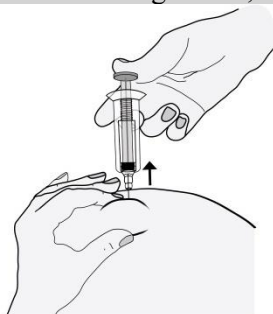
Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnite bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

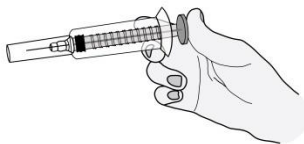
- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven. Ne prenehajte pritiskati na bat!



Podplutbe preprečite, tako da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Močno stisnite bat. Varovalo konice, ki je v obliki plastičnega valja, bo avtomatsko zdrsnilo na konico in jo v celoti pokrilo.

"CLICK"



- 11) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1132/069
EU/1/16/1132/073
EU/1/16/1132/075
EU/1/16/1132/076
EU/1/16/1132/077

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15/09/2016
Datum zadnjega podaljšanja: 26/08/2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Inhixa 15.000 i.e. (150 mg)/1 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 15.000 i.e. aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata (to ustreza 150 mg) v 1 ml vode za injekcije.

Natrijev enoksaparinat je biološka snov, dobljena z alkalno depolimerizacijo heparinovega benzilestra, pridobljenega iz črevesne sluznice svinj.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (injekcija)
Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Inhixa je indicirano pri odraslih za:

- Profilakso venske trombembolične bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem, zlasti po ortopedskih ali splošnih operacijah, vključno z operacijami zaradi raka.
- Profilakso venske trombembolične bolezni pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo (npr. z akutnim srčnim popuščanjem, respiratorno insuficienco, hudimi okužbami ali revmatskimi boleznimi) in zmanjšano mobilnostjo, ki imajo povečano tveganje za vensko trombembolijo.
- Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE), razen PE, ki bo verjetno zahtevala trombolitično zdravljenje ali operacijo.
- Podaljšano zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njunega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom.
- Preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.
- Akutni koronarni sindrom:
 - Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST (NSTEMI) v kombinaciji s peroralno acetilsalicilno kislino.
 - Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST (STEMI), vključno z bolniki, ki bodo zdravljeni konzervativno ali s poznejšo perkutano koronarno intervencijo (PKI).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Profilaksa venske trombembolične bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem

Tveganje za tromboembolijo je mogoče pri posameznem bolniku oceniti z validiranim modelom stratifikacije tveganja.

- Za bolnike z zmernim tveganjem za tromboembolijo je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 2.000 i.e. (20 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji. Dokazano je, da je predoperacijska uvedba (2 uri pred operacijo) 2.000 i.e. natrijevega enoksaparinata (20 mg) pri operacijah z zmernim tveganjem učinkovita in varna.

Pri bolnikih z zmernim tveganjem je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinom nadaljevati vsaj še 7 do 10 dni, ne glede na stanje okrevanja (npr. mobilnost). S profilakso je treba nadaljevati, dokler bolnikova mobilnost ni več bistveno zmanjšana.

- Če ima bolnik veliko tveganje za tromboembolijo, je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji; uporaba naj se po možnosti začne 12 ur pred operacijo. Če obstaja potreba po uvedbi profilakse z natrijevim enoksaparinom več kot 12 ur pred operacijo (npr. bolniki z velikim tveganjem, ki čakajo na odloženo ortopedsko operacijo), je treba zadnjo injekcijo dati najpozneje 12 ur pred operacijo in uporabo znova začeti 12 ur po operaciji.
 - Pri bolnikih z večjo ortopedsko operacijo je priporočljiva podaljšana tromboprofilaksa do 5 tednov.
 - Pri bolnikih z velikim tveganjem za vensko tromboembolijo (VTE) s trebušno ali medenično operacijo zaradi raka je priporočljiva podaljšana tromboprofilaksa do 4 tedne.

Profilaksa venske tromboembolije pri nekirurških bolnikih

Priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata je 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji. Zdravljenje z natrijevim enoksaparinom se predpiše za vsaj 6 do 14 dni, ne glede na stanje okrevanja (npr. mobilnost). Korist zdravljenja, daljšega od 14 dni, ni ugotovljena.

Zdravljenje GVT in PE

Natrijev enoksaparinat je mogoče uporabiti v subkutani injekciji 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan ali v dveh injekcijah po 100 i.e./kg (1 mg/kg) na dan.

Shemo mora zdravnik izbrati na podlagi ocene posameznega bolnika, vključno z ovrednotenjem tveganja za tromboembolijo in tveganja za krvavitev. Pri bolnikih brez zapletov, z majhnim tveganjem za ponovitev VTE je priporočljivo uporabiti odmerni shemo 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan. Pri vseh drugih bolnikih, npr. debelih bolnikih, bolnikih s simptomatsko PE, rakom, ponovno VTE ali proksimalno trombozo (*vena iliaca*), je priporočljivo uporabiti odmerni shemo 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan.

Zdravljenje z natrijevim enoksaparinom se predpiše za povprečno 10 dni. Ko je ustrezno, je treba uvesti peroralne antikoagulate (glejte "Prehod med natrijevim enoksaparinom in peroralnimi antikoagulanti" na koncu poglavja 4.2).

Pri podaljšanem zdravljenju globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanju njenega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom morajo zdravniki previdno oceniti tveganje za tromboembolijo in tveganje za krvavitev pri posameznem bolniku.

Priporočeni odmerek je 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan v subkutani injekciji v obdobju 5 do 10 dni, nato pa 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano v obdobju do 6 mesecev. Po 6 mesecih antikoagulantnega zdravljenja je potrebno ponovno oceniti njegove koristi.

Preprečevanje nastanka krvnih strdkov med hemodializo

Priporočeni odmerek je 100 i.e./kg (1 mg/kg) natrijevega enoksaparinata.

Bolnikom, ki imajo veliko tveganje za krvavitev, je treba odmerek zmanjšati na 50 i.e./kg (0,5 mg/kg) v primeru dvojnega žilnega dostopa ali na 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) v primeru enojnega žilnega dostopa.

Med hemodializo je treba natrijev enoksaparinat vbrizgati v arterijsko linijo sistema, in sicer na začetku dializiranja. Učinek tega odmerka po navadi zadošča za 4-urno dializo, a če se pojavijo fibrinski obročki,

npr. po dializi, ki je daljša kot po navadi, je mogoče dati dodaten odmerek od 50 do 100 i.e./kg (0,5 do 1 mg/kg).

Podatkov o bolnikih, ki bi uporabljali natrijev enoksaparinat za profilakso ali zdravljenje in med hemodializami, ni.

Akutni koronarni sindrom: Zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI ter zdravljenje akutnega STEMI

- Za zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur v subkutani injekciji, dani v kombinaciji z antiagregacijskim zdravljenjem. Zdravljenje mora trajati vsaj 2 dni, nadaljevati ga je treba do klinične stabilizacije. Običajno traja zdravljenje od 2 do 8 dni.
Acetilsalicilna kislina je priporočljiva za vse bolnike brez kontraindikacij, in sicer v začetnem peroralnem polnilnem odmerku od 150 do 300 mg (pri bolnikih, ki še niso prejeli acetilsalicilne kisline) in v vzdrževalnem odmerku od 75 do 325 mg/dan dolgoročno, ne glede na strategijo zdravljenja.
- Za zdravljenje akutnega STEMI je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata enkratno intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg) in 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano, nato pa 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur (največ 10.000 i.e. (100 mg) za vsakega od prvih dveh subkutanih odmerkov). Sočasno je treba uporabiti ustrezno antiagregacijsko zdravljenje, na primer peroralno acetilsalicilno kislino (od 75 do 325 mg enkrat na dan), če ni kontraindicirano. Priporočeno trajanje zdravljenja je 8 dni ali do odpusta iz bolnišnice, kar od tega je prej. Kadar je natrijev enoksaparinat uporabljen s trombolitikom (specifičnim ali nespecifičnim za fibrin), ga je treba dati v obdobju od 15 minut pred do 30 minut po začetku fibrinolitičnega zdravljenja.
 - Za odmerke pri bolnikih, starih ≥ 75 let, glejte odstavek "Starejše osebe".
 - Če je bil pri bolnikih, zdravljenih s PKI, zadnji odmerek natrijevega enoksaparinata uporabljen manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, dodatno dajanje ni potrebno. Če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem, je treba dati intravenski bolus 30 i.e./kg (0,3 mg/kg) natrijevega enoksaparinata.

Posebne populacije bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega enoksaparinata pri pediatrični populaciji nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejše osebe

Starejšim bolnikom odmerka ni treba zmanjšati za nobeno indikacijo razen za STEMI; izjema so bolniki, ki imajo okvarjeno delovanje ledvic (glejte spodaj "Okvara ledvic" in poglavje 4.4).

Za zdravljenje akutnega STEMI pri starejših bolnikih, starih ≥ 75 let, se ne sme uporabiti začetnega intravenskega bolusa. Odmerjanje začnite s 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) subkutano na 12 ur (največ 7.500 i.e. (75 mg) za vsakega od prvih dveh subkutanih odmerkov, nato pa 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) subkutano za preostale odmerke). Za odmerke pri starejših bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic glejte "Okvara ledvic", spodaj, in poglavje 4.4.

Okvara jeter

Podatkov o bolnikih z okvaro jeter je malo (glejte poglavji 5.1 in 5.2), zato je pri takšnih bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Huda okvara ledvic

Natrijev enoksaparinat ni priporočljiv za bolnike s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), ker za to populacijo ni dovolj podatkov o drugih uporabah razen za preprečevanje nastanka krvnih strdkov pri zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Preglednica za odmerke pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15-30 ml/min):

<u>Indikacija</u>	<u>Odmerna shema</u>
Profilaksa venske trombembolične bolezni	2.000 i.e. (20 mg) subkutano enkrat na dan
Zdravljenje GVT in PE	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Zdravljenje akutnega STEMI (bolniki, mlajši od 75 let)	1 x intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg) in obenem 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano, nato 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano na 24 ur
Zdravljenje akutnega STEMI (bolniki, starejši od 75 let)	Brez začetnega intravenskega bolusa 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano, nato 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano na 24 ur

Priporočene prilagoditve odmerkov ne veljajo, če je indikacija hemodializa.

Zmerna in blaga okvara ledvic

Čeprav pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina 30-50 ml/min) ali blago (očistek kreatinina 50-80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi, je priporočljivo natančno klinično spremljanje.

Način uporabe

Zdravilo Inhixa ni indicirano za intramuskularno uporabo in ga ne smete dajati po tej poti.

Za profilakso venske trombembolične bolezni po operaciji, za zdravljenje GVT in PE, za podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom, ter za zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI je treba natrijev enoksaparinat injicirati subkutano.

- Zdravljenje akutnega STEMI je treba začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.
- Za preprečevanje nastanka strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo se daje skozi arterijsko linijo v dializni obtok.

Napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo je pripravljena za takojšnjo uporabo.

Pri uporabi ampul ali večodmernih vial je za odvzem ustrezne količine zdravila priporočljivo uporabiti tuberkulinsko ali drugo enakovredno brizgo.

Postopek subkutanega injiciranja

Zaželeno je, da bolnik med injiciranjem leži. Natrijev enoksaparinat se daje z globoko subkutano injekcijo.

Pri uporabi napolnjene injekcijske brizge iz nje pred injiciranjem ne smete poskušati odstraniti zračnega mehurčka, da ne pride do izgube zdravila. Če potrebna količina zdravila za injiciranje zahteva prilagoditev glede na bolnikovo telesno maso, je treba uporabiti graduirano napolnjeno injekcijsko brizgo, s katero boste potrebno količino dosegli tako, da boste pred injiciranjem zavrgli odvečno količino. V nekaterih primerih zaradi graduacije na brizgi ni mogoče nastaviti točnega odmerka; v takšnem primeru je treba količino zaokrožiti na najbližjo graduacijo.

Injicirati je treba izmenjaje v levi in desni anterolateralni ali posterolateralni del trebušne stene.

Celotno dolžino igle navpično zabodite v kožno gubo, ki jo nežno držite med palcem in kazalcem. Kožne gube ne smete izpustiti, dokler injiciranje ni končano. Mesta injiciranja po injiciranju ne drgnite.

Opomba za napolnjene injekcijske brizge, opremljene z avtomatskim varnostnim sistemom: Varnostni sistem se sproži na koncu injiciranja (glejte navodila v poglavju 6.6).

V primeru samoinjiciranja je treba bolniku naročiti, naj upošteva navodila v navodilu za uporabo, priloženem v pakiranju zdravila.

Intravensko (bolusno) injiciranje (samo za indikacijo akutni STEMI)

Zdravljenje akutnega STEMI je treba začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.

Za intravensko injiciranje je mogoče uporabiti ali večodmerno vialo ali napolnjeno injekcijsko brizgo. Natrijev enoksaparinat je treba dati po intravenski liniji. Ne smete ga mešati ali uporabiti sočasno z drugimi zdravili. Da boste preprečili možno mešanje natrijevega enoksaparinata z drugimi zdravili, morate intravenski dostop sprati z zadostno količino raztopine 9 mg/ml (0,9%) natrijevega klorida ali 5 % glukoze v vodi za injiciranje, in sicer pred dajanjem intravenskega bolusa natrijevega enoksaparinata in po njem, da boste nastavek očistili zdravila. Natrijev enoksaparinat lahko varno daste z normalno raztopino natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9 %) ali 5 % glukozo v vodi za injiciranje.

Začetni bolus 3.000 i.e. (30 mg)

Za injiciranje začetnega bolusa 3.000 i.e. (30 mg) natrijevega enoksaparinata z graduirano napolnjeno injekcijsko brizgo je treba iztisniti odvečno količino, tako da bo v brizgi ostalo le 3.000 i.e. (30 mg). Odmerek 3.000 i.e. (30 mg) lahko potem neposredno injicirate v intravensko linijo.

Dodaten bolus za PKI, če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem

Bolniki, zdravljeni s PKI, morajo dobiti dodaten intravenski odmerek 30 i.e./kg (0,3 mg/kg), če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Da bi zagotovili točnost majhnih injiciranih količin, je zdravilo priporočljivo razredčiti na 300 i.e./ml (3 mg/ml).

Za pripravo raztopine 300 i.e./ml (3 mg/ml) z uporabo napolnjene injekcijske brizge s 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata je priporočljivo uporabiti 50-ml infuzijsko vrečko (tj. z uporabo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije ali 5 % raztopine glukoze v vodi za injekcije) takole: Iz infuzijske vrečke z brizgo je treba odvzeti 30 ml raztopine in jo zavreči. Injicirajte celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge s 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata v 20 ml, ki so preostali v vrečki. Vsebino vrečke nežno premešajte. Z brizgo, s katero boste zdravilo injicirali v intravensko linijo, odvzemite iz vrečke potrebno količino razredčene raztopine.

Ko je razredčenje končano, lahko količino, ki jo je treba injicirati, izračunate po formuli [količina razredčene raztopine (ml) = bolnikova telesna masa (kg) x 0,1], ali uporabite spodnjo preglednico. Raztopino je priporočljivo pripraviti tik pred uporabo.

Količina, ki jo je treba injicirati v intravensko linijo po dokončanem razredčenju na koncentracijo 300 i.e. (3 mg)/ml.

Telesna masa	Potrebni odmerek: 30 i.e./kg (0,3 mg/kg)		Količina, ki jo je treba injicirati, če je razredčenje opravljeno na končno koncentracijo 300 i.e. (3 mg)/ml
[kg]	i.e.	[mg]	[ml]
45	1.350	13,5	4,5
50	1.500	15	5
55	1.650	16,5	5,5
60	1.800	18	6
65	1.950	19,5	6,5
70	2.100	21	7
75	2.250	22,5	7,5
80	2.400	24	8
85	2.550	25,5	8,5
90	2.700	27	9
95	2.850	28,5	9,5
100	3.000	30	10
105	3.150	31,5	10,5
110	3.300	33	11
115	3.450	34,5	11,5
120	3.600	36	12
125	3.750	37,5	12,5
130	3.900	39	13
135	4.050	40,5	13,5
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

Injiciranje v arterijsko linijo

Skozi arterijsko linijo se zdravilo v dializni obtok aplicira za preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in peroralnimi antikoagulantni

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in antagonisti vitamina K (VKA – Vitamin K Antagonists)

Za nadzor nad učinkom VKA je treba poostriiti klinični nadzor in laboratorijske preiskave (protrombinski čas, izražen kot internacionalno normalizirano razmerje [INR]).

Ker je potreben določen čas, preden VKA doseže svoj največji učinek, je treba uporabo natrijevega enoksaparinata nadaljevati v stalnem odmerku, dokler je potrebno, da bi vrednost INR v dveh zaporednih testiranjih ohranili znotraj želenega terapevtskega območja za konkretno indikacijo.

Bolnikom, ki trenutno prejemajo VKA, je treba VKA ukiniti in jim prvi odmerek natrijevega enoksaparinata dati, ko se vrednost INR zniža pod terapevtsko območje.

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in neposrednimi peroralnimi antikoagulanti (DOAC – Direct Oral Anticoagulants)

Bolnikom, ki trenutno prejemajo natrijev enoksaparinat, slednjega ukinite in uvedite DOAC od 0 do 2 uri pred časom, ko bi bil na vrsti naslednji redni odmerek natrijevega enoksaparinata (v skladu z navodili za uporabo DOAC).

Bolnikom, ki trenutno prejemajo DOAC, je treba dati prvi odmerek natrijevega enoksaparinata ob času, ko bi bil na vrsti naslednji odmerek DOAC.

Uporaba v primeru spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulantno zdravljenje v okviru epiduralne ali spinalne anestezije/analgezije ali lumbalne punkcije, je zaradi tveganja za nevraksialne hematome priporočljiv skrben nevrološki nadzor (glejte poglavje 4.4).

- *V odmerkih, ki se uporabljajo za profilakso*

Med zadnjo injekcijo natrijevega enoksaparinata v profilaktičnih odmerkih in vstavitvijo igle ali katetra mora miniti vsaj 12 ur brez punkcij.

V primeru kontinuiranih tehnik je potreben podoben odlog vsaj 12 ur pred odstranitvijo katetra.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min pride v poštev podvojitev časa do punkcije/namestitve ali odstranitve katetra na vsaj 24 ur.

Dvourna predoperacijska uvedba 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata ni združljiva z nevraksialno anestezijo.

- *V odmerkih, ki se uporabljajo za zdravljenje*

Med zadnjo injekcijo natrijevega enoksaparinata v kurativnih odmerkih in vstavitvijo igle ali katetra mora miniti vsaj 24 ur brez punkcij (glejte tudi poglavje 4.3).

V primeru kontinuiranih tehnik je potreben podoben odlog 24 ur pred odstranitvijo katetra.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min pride v poštev podvojitev časa dopunkcije/namestitve ali odstranitve katetra na vsaj 48 ur.

Bolniki, ki prejemajo odmerke dvakrat na dan (tj. 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) dvakrat na dan ali 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan), morajo izpustiti drugi odmerek natrijevega enoksaparinata, da se zagotovi zadosten presledek med namestitvijo ali odstranitvijo katetra.

Ob teh časih so koncentracije anti-Xa še zaznavne in takšni odlogi niso zagotovilo, da se ne bo pojavil nevraksialni hematoma.

Prav tako ne uporabljajte natrijevega enoksaparinata, dokler ne minejo vsaj 4 ure po spinalni/epiduralni punkciji ali odstranitvi katetra. Odlog mora temeljiti na oceni koristi in tveganja, ki vključuje tako tveganje za trombozo kot tveganje za krvavitev, upošteva poseg in bolnikove dejavnike tveganja.

4.3 Kontraindikacije

Natrijev enoksaparinat je kontraindiciran pri bolnikih s:

- Preobčutljivostjo za natrijev enoksaparinat, heparin ali njegove derivate, vključno z nizkomolekularnimi heparini (NMH), ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Anamnezo imunske, s heparinom izzvane trombocitopenije (HIT) v zadnjih 100 dneh ali prisotnost protiteles v obtoku (glejte tudi poglavje 4.4).
- Aktivno, klinično pomembno krvavitvijo in stanji, povezani z velikim tveganjem za krvavitev, vključno z nedavno hemoragično možgansko kapjo, gastrointestinalno razjedo, prisotnostjo maligne novotvorbe z velikim tveganjem za krvavitev, nedavno operacijo na možganih, hrbtnem mozgu ali

očeh, znanimi varicami požiralnika ali sumom nanje, arteriovenskimi malformacijami, žilnimi anevrizmami ali pomembnimi intraspinalnimi ali intracerebralnimi žilnimi nepravilnostmi.

- Spinalno ali epiduralno anestezijo ali lokoregionalno anestezijo v primeru uporabe natrijevega enoksaparinata v predhodnih 24 urah (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

NMH so biološka zdravila. Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošno

Natrijevega enoksaparinata ni mogoče uporabljati medsebojno zamenljivo (enota za enoto) z drugimi NMH. Ta zdravila se med seboj razlikujejo po postopku izdelave, molekulski masi, specifični aktivnosti anti-Xa in anti-IIa, enotah, odmerkih ter klinični učinkovitosti in varnosti. Posledica tega so razlike v farmakokinetiki in spremljajočih bioloških učinkih (npr. antitrombinsko delovanje in medsebojno delovanje s trombociti). Zato sta potrebni posebna pozornost in upoštevanje navodil za uporabo, specifičnih za vsako lastniško zdravilo.

Anamneza HIT (> 100 dni)

Uporaba natrijevega enoksaparinata je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo v anamnezi imunsko HIT v zadnjih 100 dneh, ali imajo protitelesa v obtoku (glejte poglavje 4.3). Protitelesa v obtoku lahko ostanejo prisotna več let.

Natrijev enoksaparinat je treba skrajno previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo (> 100 dni) heparinsko izzvane trombocitopenije brez protiteles v obtoku. Odločitev za uporabo natrijevega enoksaparinata sme biti v takšnem primeru narejena le po natančni oceni koristi in tveganja ter po razmisleku o drugih, neheparinskih možnostih zdravljenja (npr. natrijev danaparoid ali lepirudin).

Nadziranje števila trombocitov

Pri bolnikih z rakom in s številom trombocitov pod 80 G/L je treba primernost uporabe antikoagulantnega zdravljenja presoditi za vsak primer posebej, priporočljivo pa je tudi natančno spremljanje.

Tudi pri NMH obstaja tveganje za HIT, posredovano s protitelesi. Če se trombocitopenija pojavi, se to po navadi zgodi med 5. in 21. dnem po začetku zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom.

Tveganje za HIT je večje pri bolnikih po operaciji in predvsem po operacijah na srcu ter pri onkoloških bolnikih.

Zato je pred začetkom zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom in redno med zdravljenjem priporočljivo kontrolirati število trombocitov.

V primeru kliničnih simptomov, ki nakazujejo HIT (kakrašen koli nov pojav arterijske in/ali venske tromboembolije, kakršna koli boleča kožna sprememba na mestu injiciranja, kakršna koli alergijska ali anafilaktoidna reakcija na zdravljenje), je treba kontrolirati število trombocitov. Bolniki se morajo zavedati, da se lahko pojavijo takšni simptomi, in vedeti, da morajo v takšnem primeru obvestiti svojega splošnega zdravnika.

Če se pojavi potrjeno občutno zmanjšanje števila trombocitov (30 do 50 % začetnega števila), je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nemudoma prekiniti in bolnik mora preiti na drugo, neheparinsko antikoagulantno zdravljenje.

Krvavitev

Tako kot pri drugih antikoagulantih se lahko kjer koli v telesu pojavi krvavitev. Če se pojavi krvavitev, je treba ugotoviti njen vir in uvesti ustrezno zdravljenje.

Tako kot druge antikoagulate je treba tudi natrijev enoksaparinat previdno uporabljati pri stanjih, povezanih z večjo možnostjo za krvavitve; takšna so npr.:

- okvarjena hemostaza,
- anamneza peptične razjede,
- nedavna ishemična možganska kap,
- huda arterijska hipertenzija,
- nedavna diabetična retinopatija,
- nevrološka ali oftalmološka operacija,
- sočasna uporaba zdravil, ki poslabšajo hemostazo (glejte poglavje 4.5).

Laboratorijske preiskave

V odmerkih, uporabljenih za profilakso venske tromboembolije, natrijev enoksaparinat ne vpliva pomembno na čas krvavitve in preiskave celotne koagulacije krvi. Prav tako ne vpliva na agregacijo trombocitov ali vezavo fibrinogena na trombocite.

Med uporabo večjih odmerkov se lahko pojavi podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ) in aktiviranega časa strjevanja (ACT – *activated clotting time*). Podaljšanje aPTČ in ACT ne korelirata linearno z večanjem antitrombotičnega delovanja natrijevega enoksaparinata, zato sta neprimerna in nezanesljiva za spremljanje njegovega delovanja.

Spinalna/epiduralna anestezija ali lumbalna punkcija

Spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije se ne sme opraviti v 24 urah po uporabi terapevtskih odmerkov natrijevega enoksaparinata (glejte poglavje 4.3).

Med sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in spinalne/epiduralne anestezije ali spinalne punkcije so bili opisani nevraksialni hematomi, ki so povzročili dolgotrajno ali trajno paralizo. Ti učinki se redko pojavijo med uporabo natrijevega enoksaparinata v odmerku do 4.000 i.e. (40 mg) na dan ali manj.

Tveganje za te učinke je večje v primeru pooperacijske uporabe stalnih epiduralnih katetrov, med sočasno uporabo dodatnih zdravil, ki vplivajo na hemostazo, npr. nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), v primeru travmatske ali ponavljajoče se epiduralne ali spinalne punkcije, ali pri bolnikih z anamnezo spinalne operacije ali spinalno deformacijo.

Da bi zmanjšali tveganje za krvavitve, povezano s sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in epiduralne oz. spinalne anestezije/analgezije ali spinalne punkcije, je treba upoštevati farmakokinetične značilnosti natrijevega enoksaparinata (glejte poglavje 5.2). Namestitev ali odstranitev epiduralnega katetra oz. lumbalno punkcijo je najbolje izvesti, ko je antikoagulantni učinek natrijevega enoksaparinata majhen, toda natančen čas, ko je dosežen dovolj majhen antikoagulantni učinek pri posameznem bolniku, ni znan. Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 - 30 ml/min je potreben dodaten preudarek, ker je odstranjevanje natrijevega enoksaparinata dolgotrajnejše (glejte poglavje 4.2).

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulantno zdravljenje v primeru epiduralne/spinalne anestezije/analgezije ali lumbalne punkcije, sta potrebna skrajna pozornost in pogost nadzor, da bi odkrili znake in simptome nevrološke okvare, npr. bolečino v srednji črti hrbta, senzorične ali motorične izpade (omrtvičenost ali šibkost spodnjih udov) ter moteno delovanje črevesa in/ali sečnega mehurja. Bolnikom naročite, da morajo nemudoma povedati, če občutijo katerega od omenjenih znakov ali simptomov. Če obstaja sum na znake ali simptome spinalnega hematoma, je treba začeti nujno diagnostiko in zdravljenje, vključno z dekompresijo hrbtenjače, čeprav takšno zdravljenje morda ne bo preprečilo ali odpravilo nevroloških posledic.

Nekroza kože/kožni vaskulitis

Med uporabo NMH sta bila opisana nekroza kože in kožni vaskulitis; če se pojavi kateri od njiju, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti.

Postopki za perkutano koronarno revaskularizacijo

Za zmanjšanje nevarnost krvavitve po žilnih posegih med zdravljenjem nestabilne angine pectoris, NSTEMI in akutnega STEMI, se morate natanko držati priporočenih presledkov med injiciranjem odmerkov natrijevega enoksaparinata. Po PKI je pomembno doseči hemostazo na mestu punkcije. Če uporabite zaporni pripomoček, lahko ovojnico odstranite nemudoma. Če uporabite ročno kompresijo, morate ovojnico odstraniti 6 ur po zadnji intravenski/subkutani injekciji natrijevega enoksaparinata. Če naj se zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nadaljuje, se naslednjega predvidenega odmerka ne sme uporabiti prej kot 6 do 8 ur po odstranitvi ovojnice. Mesto posega je treba opazovati, da bi odkrili znake krvavitve ali nastanka hematoma.

Akutni infekcijski endokarditis

Uporaba heparina pri bolnikih z akutnim infekcijskim endokarditisom po navadi ni priporočljiva zaradi tveganja za možgansko krvavitev. Če je takšna uporaba popolnoma nujna, se je zanjo treba odločiti le po skrbni individualni oceni koristi in tveganja.

Mehanične protetične srčne zaklopke

Uporaba natrijevega enoksaparinata ni ustrezno raziskana za tromboprofilakso pri bolnikih z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami. Pri bolnikih z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so za tromboprofilakso dobivali natrijev enoksaparinat, so bili opisani posamezni primeri tromboze na protetični srčni zaklopki. Možnost za oceno teh primerov omejujejo moteči dejavniki, med drugim osnovna bolezen in nezadostni klinični podatki. V nekaterih takšnih primerih je šlo za nosečnice, pri katerih je tromboza povzročila smrt matere in ploda.

Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami

Uporaba natrijevega enoksaparinata za tromboprofilakso pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami ni ustrezno raziskana. V klinični študiji nosečnic z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so dobivale natrijev enoksaparinat (100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan) za zmanjšanje tveganja za trombembolijo, so se pri 2 od 8 žensk pojavili krvni strdki, ki so povzročili zamašitev zaklopke ter smrt matere in ploda. Po prihodu zdravila na trg so bili opisani posamezni primeri tromboze zaklopke pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so za tromboprofilakso dobivale natrijev enoksaparinat. Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami imajo lahko večje tveganje za trombembolijo.

Starejše osebe

Pri starejših v območju profilaktičnih odmerkov niso opazili večje nagnjenosti h krvavitvam. V območju terapevtskih odmerkov pa lahko starejše bolnike (zlasti bolnike, stare osemdeset let in več) bolj ogrožajo krvavitveni zapleti. Priporočljiv je skrben klinični nadzor in pri bolnikih, starejših od 75 let, zdravljenih zaradi STEMI, pride v poštev zmanjšanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

Bolniki z okvaro ledvic so bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu in to povečuje tveganje za krvavitve. Pri teh bolnikih je priporočljiv natančen klinični nadzor in v poštev pride biološko spremljanje z meritvijo aktivnosti anti-Xa (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Natrijev enoksaparinat ni priporočljiv za bolnike s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), ker za to populacijo ni dovolj podatkov o drugih uporabah razen za preprečevanje nastanka krvnih strdkov pri zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Ker so bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 15 -30 ml/min) pomembno bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu, jim je priporočljivo prilagoditi terapevtske in profilaktične odmerke (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina 30-50 ml/min) in blago (očistek kreatinina 50 - 80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara jeter

Natrijev enoksaparinat je treba pri bolnikih z okvaro jeter uporabljati previdno, ker imajo večjo možnost za krvavitve. Prilagajanje odmerka na podlagi nadzorovanja ravni anti-Xa je pri bolnikih s cirozo jeter nezanesljivo in ni priporočljivo (glejte poglavje 5.2).

Majhna telesna masa

Pri bolnikih z majhno telesno maso (ženskah < 45 kg in moških < 57 kg) so pri profilaktičnih odmerkih (neprilagojenih za telesno maso) opazali večjo izpostavljenost natrijevemu enoksaparinatu; to lahko poveča tveganje za krvavitve. Zato je treba te bolnike priporočljivo klinično nadzorovati (glejte poglavje 5.2).

Debeli bolniki

Debeli bolniki imajo večje tveganje za trombembolijo. Varnost in učinkovitost profilaktičnih odmerkov pri debelih bolnikih ($ITM > 30$ kg/m²) nista povsem ugotovljeni in soglasja glede prilagoditve odmerkov ni. Te bolnike je treba natančno opazovati glede znakov in simptomov trombembolij.

Hiperkaliemija

Heparini lahko zavrejo izločanje aldosterona iz nadledvičnih žlez in lahko zaradi tega povzročijo hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo, kronično odpovedjo ledvic ali obstoječo metabolično acidozo in pri uporabnikih zdravil, ki zvišujejo kalij (glejte poglavje 4.5). Bolnikom s tveganjem je treba redno kontrolirati kalij v plazmi.

Akutna generalizirana eksantemska pustuloza

V povezavi z zdravljenjem z enoksaparinom so poročali o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP) z neznano pogostostjo. Ob predpisovanju zdravila je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi ter skrbno spremljati njihove kožne reakcije. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki nakazujejo na tovrstne reakcije, je treba zdravljenje z enoksaparinom nemudoma prekiniti in razmisliti o drugih možnostih zdravljenja (kot je ustrezno).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Zdravila, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavje 4.4)

Pred začetkom zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom je priporočljivo opustiti nekatera zdravila, ki vplivajo na hemostazo, če niso strogo indicirana. Če je kombinirano zdravljenje indicirano, je priporočljivo natrijev enoksaparinat uporabljati ob natančnem kliničnem in laboratorijskem nadzoru, kot je primerno. Med takšna zdravila spadajo na primer:

- sistemski salicilati, acetilsalicilna kislina v protivnetnih odmerkih in NSAID, vključno s ketorolakom,
- drugi trombolitiki (npr. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) in antikoagulanti (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Naslednja zdravila se lahko previdno uporabijo sočasno z natrijevim enoksaparinatom:

Druga zdravila, ki vplivajo na hemostazo, na primer:

- zaviralci agregacije trombocitov, vključno z acetilsalicilno kislino v antiagregacijskih odmerkih (zaščita srca), klopido­grel, tiklopidin in antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, ki so indicirani pri akutnem koronarnem sindromu, zaradi tveganja za krvavitve,
- dekstran 40,
- sistemski glukokortikoidi.

Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo kalija

Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu, je mogoče uporabiti sočasno z natrijevim enoksaparinatom ob natančnem kliničnem in laboratorijskem nadzoru (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri človeku ni dokazov, da bi enoksaparin v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti prehajal skozi placentno pregrado. O prehajanju v prvem trimesečju ni podatkov.

Študije na živalih niso pokazale znakov fetotoksičnosti ali teratogenosti (glejte poglavje 5.3). Podatki pri živalih so pokazali, da je prehajanje enoksaparina skozi placento minimalno.

Natrijev enoksaparinat naj bi med nosečnostjo uporabljali le, če zdravnik ugotovi, da je to res potrebno. Nosečnice, ki prejemajo natrijev enoksaparinat, je treba natančno nadzorovati glede znakov krvavitve ali prekomerne antikoagulacije in jih je treba opozoriti na tveganje za krvavitve. Razen tveganja, opaženega pri nosečnicah s protetičnimi srčnimi zaklopkami, podatki v celoti pri nosečnicah ne kažejo večjega tveganja za krvavitve, trombocitopenijo ali osteoporozo v primerjavi s tveganjem, zabeleženim pri nenosečih ženskah (glejte poglavje 4.4).

Če je načrtovana epiduralna anestezija, je priporočljivo pred tem prenehati zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se nespremenjeni enoksaparin pri človeku izloča v materinem mleku. Pri doječih podganah je prehajanje enoksaparina in njegovih presnovkov v mleko zelo majhno.

Peroralna absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna. Zdravilo Inhixa se lahko uporablja med obdobjem dojenja.

Plodnost

Kliničnih podatkov o plodnosti v zvezi z natrijevim enoksaparinatom ni. Študije na živalih niso pokazale učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Natrijev enoksaparinat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Natrijev enoksaparinat so ocenili pri več kot 15.000 bolnikih, ki so ga prejeli v kliničnih preskušanjih. To je obsegalo 1.776 primerov za profilakso GVT po ortopedski ali trebušni operaciji pri bolnikih s tveganjem za trombembolične zaplete, 1.169 za profilakso GVT pri akutno bolnih nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo, 559 za zdravljenje GVT s PE ali brez nje, 1.578 za zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q ter 10.176 za zdravljenje akutnega STEMI.

Shema uporabe natrijevega enoksaparinata, uporabljene v teh kliničnih preskušanjih, so se razlikovale glede na indikacije. Za profilakso GVT po operaciji in pri akutno bolnih nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo je bil odmerek natrijevega enoksaparinata 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan. Za zdravljenje GVT s PE ali brez nje so bili bolniki, ki so prejeli natrijev enoksaparinat, zdravljeni z odmerkom 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur ali z odmerkom 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) subkutano enkrat na dan. V kliničnih preskušanjih za zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q so bili odmerki 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur, v klinični študij za zdravljenje akutnega STEMI pa je bila shema natrijevega enoksaparinata 3.000 i.e. (30 mg) v intravenskem bolusu, ki mu je sledila uporaba 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur.

V kliničnih preskušanjih so bili najpogosteje zabeleženi neželeni učinki krvavitve, trombocitopenija in trombocitoza (glejte poglavje 4.4 in "Opis izbranih neželenih učinkov", spodaj).

Varnostne značilnosti enoksaparina pri podaljšanem zdravljenju GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom so podobne njegovim varnostnim značilnostim pri zdravljenju GVT in PE.

Poročali so o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP) v povezavi z zdravljenjem z enoksaparinom (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Drugi neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih in zabeleženi po prihodu zdravila na trg, so podrobno navedeni spodaj (* označuje učinke, zabeležene po prihodu zdravila na trg).
Opredelitev pogostnosti je: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: Krvavitev, hemoragična anemija*, trombocitopenija, trombocitoza

Redki: Eozinofilija*

Redki: Primeri imuno-alergijske trombocitopenije s trombozo; v nekaterih primerih se je kot zaplet tromboze pojavil infarkt organov ali ishemija udov (glejte poglavje 4.4).

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: Alergijska reakcija

Redki: Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vključno s šokom*

Bolezni živčevja
Pogosti: Glavobol*

Žilne bolezni

Redki: Spinalni hematom* (ali nevraksialni hematom). Te reakcije so povzročile različno stopnjo nevroloških okvar, vključno z dolgotrajno ali trajno paralizo (glejte poglavje 4.4).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti: Zvišanje jetrnih encimov (v glavnem transaminaz na > 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti)

Občasni: Hepatocelularna okvara jeter*

Redki: Holestatska okvara jeter*

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: Urtikarija, srbenje, eritem

Občasni: Bulozni dermatitis

Redki: Alopecija*

Redki: Kožni vaskulitis*, nekroza kože*, ki se po navadi pojavi na mestu injiciranja (pred temi pojavi so se po navadi razvili purpura ali infiltrirani in boleči eritematozni plaki).

Vozlički* na mestu injiciranja (vnetni vozlički, ki niso bili cistični skupki enoksaparina). Ti po nekaj dnevih izginejo in zdravljenja zaradi njih bi smeli prekiniti.

Neznana: Akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: Osteoporoza* po dolgotrajnem zdravljenju (več kot 3 mesece)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: Hematom na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, druge reakcije na mestu injiciranja (na primer edem, krvavitev, preobčutljivost, vnetje, masa, bolečina ali reakcija)

Občasni: Lokalno draženje, nekroza kože na mestu injiciranja

Preiskave

Redki: Hiperkaliemija* (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Vključno s hudimi krvavitvami, opisanimi pri največ 4,2 % bolnikov (kirurški bolniki). Nekateri od teh primerov so bili smrtni. Pri kirurških bolnikih so bili krvavitveni zapleti ocenjeni kot hudi: (1) če je krvavitev povzročila pomemben kliničen dogodek, ali (2) če jo je spremljalo znižanje hemoglobina za ≥ 2 g/dl ali transfuzija 2 ali več enot krvnih pripravkov. Retroperitonealne in intrakranialne krvavitve so bile vedno ocenjene kot hude.

Tako kot pri drugih antikoagulansih se krvavitev lahko pojavi v prisotnosti spremljajočih dejavnikov tveganja, npr.: organskih lezij, nagnjenih h krvavitvi, invazivnih posegov ali sočasne uporabe zdravil, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Organski sistem	Profilaksa pri kirurških bolnikih	Profilaksa pri nekirurških bolnikih	Zdravljenje bolnikov z GVT s PE ali brez nje	Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	Zdravljenje bolnikov z nestabilno angino pectoris in MI brez zobca Q	Zdravljenje bolnikov z akutnim STEMI
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Zelo pogosti:</i> Krvavitev ^a <i>Redki:</i> Retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev ^a	<i>Zelo pogosti:</i> Krvavitev ^a <i>Občasni:</i> Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti:</i> ^b : Krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev ^a <i>Redki:</i> Retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev ^a <i>Občasni:</i> Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev

^a: npr. hematoma, ekhimoze drugje kot na mestu injiciranja, hematoma rane, hematurija, epistaksa in gastrointestinalna krvavitev.

^b: pogostost so proučevali v retrospektivni študiji pri 3526 bolnikih (glejte poglavje 5.1)

Trombocitopenija in trombocitoza (glejte poglavje 4.4 Nadziranje števila trombocitov)

Organski sistem	Profilaksa pri kirurških bolnikih	Profilaksa pri nekirurških bolnikih	Zdravljenje bolnikov z GVT s PE ali brez nje	Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	Zdravljenje bolnikov z nestabilno angino pectoris in MI brez zobca Q	Zdravljenje bolnikov z akutnim STEMI
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Zelo pogosti:</i> Trombocitoza ^b <i>Pogosti:</i> Trombocitopenija	<i>Občasni:</i> Trombocitopenija	<i>Zelo pogosti:</i> Trombocitoza ^b <i>Pogosti:</i> Trombocitopenija	<i>Neznani:</i> Trombocitopenija	<i>Občasni:</i> Trombocitopenija	<i>Pogosti:</i> Trombocitoza ^b Trombocitopenija <i>Zelo redki:</i> Imunoalergijska trombocitopenija

^b: Povečanje števila trombocitov > 400 G/L

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega enoksaparinata pri otrocih nista bili dokazani (glejte poglavje 4.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Naključno preveliko odmerjanje intravensko, izven telesno ali subkutano uporabljenega natrijevega enoksaparinata lahko povzroči zaplete zaradi krvavitve. Po peroralni uporabi absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna, tudi v primeru zaužitja velikih odmerkov ne.

Ukrepanje

Antikoagulantni učinek je mogoče v veliki meri nevtralizirati s počasnim intravenskim injiciranjem protamina. Odmerek protamina je odvisen od odmerka injiciranega natrijevega enoksaparinata; če je bil natrijev enoksaparinat apliciran v zadnjih 8 urah, 1 mg protamina nevtralizira antikoagulantni učinek 100 i.e./kg (1 mg) natrijevega enoksaparinata. Če je od aplikacije natrijevega enoksaparinata do uporabe protamina preteklo več kot 8 ur, ali če se izkaže, da je potreben drugi odmerek protamina, je mogoče uporabiti infuzijo 0,5 mg protamina na 100 i.e. (1 mg) natrijevega enoksaparinata. Če je od injiciranja natrijevega enoksaparinata minilo več kot 12 ur, utegne biti uporaba protamina nepotrebna. Vendar pa anti-Xa aktivnosti natrijevega enoksaparinata ni mogoče nikoli povsem nevtralizirati niti z velikimi odmerki protamina (največ okrog 60 %) (glejte informacije za predpisovanje soli protamina).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, heparinska skupina, oznaka ATC: B01A B05

Inhixa je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamični učinki

Enoksaparin je NMH s povprečno molekulsko maso približno 4.500 daltonov, pri katerem sta antitrombotično in antikoagulantno delovanje standardnega heparina ločena. Aktivna snov je natrijeva sol.

V prečiščenem sistemu *in vitro* ima natrijev enoksaparinat veliko aktivnost anti-Xa (približno 100 i.e./mg) in majhno aktivnost anti-IIa ali antitrombinsko aktivnost (približno 28 i.e./mg), z razmerjem 3,6. Te antikoagulantne učinke posreduje antitrombin III (ATIII); posledica je antitrombotično delovanje pri človeku.

Poleg enoksaparinovega delovanja anti-Xa/IIa so pri zdravih osebah, bolnikih in v nekliničnih modelih ugotovili še dodatne antitrombotične in protivnetne lastnosti enoksaparina.

Mednje spada od ATIII odvisno zavrtje drugih koagulacijskih faktorjev, npr. faktorja VIIa, indukcija sproščanja endogenega zaviralca poti tkivnega faktorja (TFPI – *Tissue Factor Pathway Inhibitor*) in zmanjšano sproščanje von Willebrandovega faktorja (vWF) iz žilnega endotelija v krvni obtok. Znano je, da ti faktorji pripomorejo k celotnemu antitrombotičnemu učinku natrijevega enoksaparinata.

Če je natrijev enoksaparinat uporabljen za profilaktično zdravljenje, nima pomembnega vpliva na aPTČ. Če je uporabljen za kurativno zdravljenje, se lahko aPTČ ob vrhu aktivnosti podaljša na 1,5- do 2,2-kratni kontrolni čas.

Klinična učinkovitost in varnost

Preprečevanje venske tromboembolične bolezni, povezane z operacijami

Podaljšana profilaksa VTE po ortopedskih operacijah

V dvojno slepi študiji podaljšane profilakse pri bolnikih z operativno zamenjavo kolka so 179 bolnikov brez venske tromboembolične bolezni, ki so bili med hospitalizacijo uvodoma zdravljeni z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano, po odpustu za 3 tedne randomizirali na shemo z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan (n = 90) ali na placebo (n = 89). Incidenca GVT je bila med podaljšano profilakso z natrijevim enoksaparinatom značilno manjša kot s placebom in zabeležili niso nobenega primera PE. Ugotovili niso tudi nobene večje krvavitve. Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Placebo enkrat na dan subkutano n (%)
Vsi zdravljeni bolniki s podaljšano profilakso	90 (100)	89 (100)
Vse VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
Vse GVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalne GVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,008

#Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,537

V drugi dvojno slepi študiji so 262 bolnikov brez venske tromboembolične bolezni in z operativno zamenjavo kolka, ki so bili med hospitalizacijo uvodoma zdravljeni z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano, po odpustu za 3 tedne randomizirali na shemo z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan (n = 131) ali na placebo (n = 131). Podobno kot v prvi študiji je bila incidenca VTE med podaljšano profilakso značilno manjša z natrijevim enoksaparinatom kot s placebom, in sicer tako za vse VTE (natrijev enoksaparinat 21 [16 %] in placebo 45 [34,4 %], p = 0,001) kot za GVT (natrijev enoksaparinat 8 [6,1 %] in placebo 28 [21,4 %], p = 0,001). Med natrijevim enoksaparinatom in placebom niso ugotovili razlik v večjih krvavitvah.

Podaljšana profilaksa GVT po onkoloških operacijah

Dvojno slepo multicentrično preskušanje je primerjalo štiritedensko in enotedensko shemo profilakse z natrijevim enoksaparinatom glede varnosti in učinkovitosti pri 332 bolnikih, ki so imeli opravljeno elektivno operacijo zaradi raka v trebuhu ali medeničnem predelu. Bolniki so prejeli natrijev enoksaparinat (4.000 i.e. (40 mg) subkutano) na dan od 6 do 10 dni, potem pa so bili randomizirani na prejetje natrijevega enoksaparinata ali placeba za nadaljnjih 21 dni. Med 25. in 31. dnem je bila opravljena obojestranska venografija; v primeru pojava simptomov venske tromboembolije pa je bila lahko opravljena že prej. Bolnike so spremljali tri mesece. Štiritedenska profilaksa z natrijevim enoksaparinatom po operaciji raka v trebuhu ali medeničnem predelu je v primerjav z enotedensko profilakso z natrijevim enoksaparinatom značilno zmanjšala incidenco venografsko dokazane tromboze. Delež venskih tromboembolij na koncu dvojno slepe faze sta bila 12,0 % (n = 20) v skupini s placebom in 4,8 % (n = 8) v skupini z natrijevim enoksaparinatom, p = 0,02. Ta razlika se je ohranila tudi po treh mesecih [13,8 % v primerjavi s 5,5 % (n = 23 v primerjavi z 9), p = 0,01]. Med dvojno slepim obdobjem študije in med obdobjem spremljanja ni bilo razlik v deležih krvavitev ali drugih zapletov.

Profilaksa venske trombembolične bolezni pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo, zaradi katere je mogoče pričakovati omejeno mobilnost

V dvojno slepi, multicentrični študiji vzporednih skupin so natrijev enoksaparinat v odmerkih 2.000 i.e. (20 mg) ali 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano primerjali s placebom za profilakso GVT pri nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo med akutno boleznijo (opredeljeno kot prehojena razdalja < 10 metrov ≤ 3 dni). Študija je vključila bolnike s srčnim popuščanjem (razred III ali IV po NYHA), akutno dihalno odpovedjo ali zapleteno kronično respiratorno insuficienco oz. akutno okužbo ali akutno revmatično boleznijo, če so imeli vsaj en dejavnik tveganja za VTE (starost ≥ 75 let, rak, predhodna VTE, debelost, varikozne vene, hormonsko zdravljenje, kronično srčno popuščanje ali kronična dihalna odpoved).

Skupno sta bila v študijo vključena 1.102 bolnika in 1.073 bolnikov je bilo zdravljenih. Zdravljenje se je nadaljevalo od 6 do 14 dni (mediano trajanje 7 dni). Natrijev enoksaparinat v odmerku 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano je zmanjšal incidenco VTE značilno bolj kot placebo. Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 2.000 i.e. (20 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Natrijev enoksaparinat 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Placebo n (%)
Vsi zdravljeni nekirurški bolniki med akutno boleznijo	287 (100)	291(100)	288 (100)
Vse VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Vse GVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalne GVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venski trombembolični dogodki; obsegali so GVT, PE in smrt, za katero je bilo ocenjeno, da je posledica trombembolije

* Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,0002

Približno 3 mesece po vključitvi je ostala incidenca VTE v terapevtski skupini s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata značilno manjša kot v skupini s placebom.

Pojavljanje vseh krvavitev je bilo v skupini s placebom 8,6 %, v skupini z 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata 11,7 % in v skupini s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata 12,6 %, večjih krvavitev pa v prvi 1,1 %, v drugi 0,3 % in v tretji 1,7 %.

Zdravljenje GVT s PE ali brez nje

V multicentrični študiji vzporednih skupin so 900 bolnikov z akutno GVT spodnje okončine, s PE ali brez nje, randomizirali na bolnišnično zdravljenje (i) z natrijevim enoksaparinatom 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano, (ii) z natrijevim enoksaparinatom 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur subkutano ali (iii) z intravenskim bolusom heparina (5.000 i.e.), ki mu je sledilo stalno infundiranje (uporabljeno tako, da je bil dosežen aPTČ od 55 do 85 sekund). Skupno je bilo v študiji randomiziranih 900 bolnikov in vsi so bili zdravljeni. Vsi bolniki so prejeli tudi natrijev varfarinat (odmerek prilagojen protrombinskemu času, tako da je bilo doseženo INR od 2,0 do 3,0), z začetkom v 72 urah po uvedbi natrijevega enoksaparinata ali običajnega heparinskega zdravljenja in z nadaljevanjem 90 dni. Natrijev enoksaparinat ali običajno heparinsko zdravljenje so uporabljali najmanj 5 dni in dokler ni bilo doseženo ciljno INR natrijevega varfarinata. Obe shemi z natrijevim enoksaparinatom sta bili enakovredni običajnemu heparinskemu zdravljenju, kar zadeva zmanjšanje tveganja za ponovno vensko trombembolijo (GVT in/ali PE). Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano n (%)	Natrijev enoksaparinat 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan subkutano n (%)	Heparin - glede na aPTČ prilagojeno intravensko zdravljenje n (%)
Vsi zdravljeni bolniki z GVT, s PE ali brez nje	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Vse VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Samo GVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalne GVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venski trombembolični dogodek (GVT in/ali PE)

*95-odstotna intervala zaupanja za razliko med zdravljenji za vse VTE sta bila:

- natrijev enoksaparinat enkrat na dan v primerjavi s heparinom (-3,0 do 3,5)
- natrijev enoksaparinat na 12 ur v primerjavi s heparinom (-4,2 do 1,7)

Večjih krvavitev je bilo v skupini s 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) natrijevega enoksaparinata enkrat na dan 1,7 %, v skupini s 100 i.e./kg (1 mg/kg) natrijevega enoksaparinata dvakrat na dan 1,3 % in v skupini s heparinom 2,1 %.

Podaljšano zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njenega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom

V kliničnih preskušanjih z omejenim številom bolnikov je bil delež ponovitve VTE pri bolnikih, zdravljenih z enoksaparinom enkrat ali dvakrat na dan v obdobju 3 do 6 mesecev, primerljiv z deležem pri bolnikih, zdravljenih z varfarinom.

Učinkovitost v realnih življenjskih okoliščinah je bila ocenjena pri 4451 bolnikih s simptomatsko VTE in aktivnim rakom iz večnacionalnega registra bolnikov z VTE in drugimi vrstami tromboze (RIETE). 3526 bolnikov je prejelo enoksaparin subkutano v obdobju do 6 mesecev, 925 bolnikov pa je prejelo tinzaparin ali dalteparin subkutano. Od 3526 bolnikov, ki so bili zdravljeni z enoksaparinom, je 891 bolnikov prejelo začetno zdravljenje z odmerkom 1,5 mg/kg enkrat na dan in podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev (enkrat na dan, samostojno), 1854 bolnikov je prejelo začetni odmerek 1,0 mg/kg dvakrat na dan in podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev (dvakrat na dan, samostojno), 687 bolnikov pa je prejelo začetno zdravljenje z odmerkom 1,0 mg/kg dvakrat na dan in nato odmerek 1,5 mg/kg enkrat na dan (dvakrat na dan-enkrat na dan) kot tudi podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev. Do trenutka spremembe sheme uporabe, je povprečno zdravljenje trajalo 17 dni, mediano zdravljenje pa 8 dni. Občutnih razlik glede deleža ponovitve VTE med dvema skupinama ni bilo (glejte preglednico), enoksaparin pa je ustrezal vnaprej določenemu kriteriju za neinferiornost 1,5 (HR prilagojen glede na ustrezne spremenljivke 0,817, 95-odstotni interval zaupanja: 0,499-1,336). Statistika med dvema

skupinama ni pokazala občutnih razlik v relativnem tveganju za večje (smrtonosne in nesmrtonosne) krvavitve in za vse vzroke smrti (glejte preglednico).

Preglednica. Izidi varnosti in učinkovitosti iz študije RIETECAT

Izid	Enoksaparin n = 3526	Drugi NMH n = 925	Prilagojena razmerja ogroženosti za enoksaparin/ostale NMH [95-odstotni interval zaupanja]
Ponovitev VTE	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Večja krvavitev	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Manjša krvavitev	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Splošno število smrti	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

Pregled izidov po shemah zdravljenja iz študije RIETECAT, opravljene pri bolnikih, ki so zaključili 6-mesečno zdravljenje, je na voljo spodaj:

Preglednica. 6-mesečni izidi pri bolnikih, ki so zaključili 6-mesečno zdravljenje, po shemah zdravljenja

Izid N (%) (95-odstotni interval zaupanja)	Enoksaparin, vse sheme	Enoksaparin, vse sheme					NMH, dovoljeni v EU
		Enoksaparin, enkrat na dan	Enoksaparin, dvakrat na dan	Enoksaparin, dvakrat do enkrat na dan	Enoksaparin, enkrat do dvakrat na dan	Enoksaparin, več kot en prehod	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Ponovitev VTE	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 %)
Večja krvavitev (smrtonosna in nesmrtonosna)	111 (7,8 %) (6,4 % - 9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 % - 9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 % - 12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 % - 7,3 %)	1 (7,1 %) (0 % - 22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5 % - 27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 % - 6,1 %)
Manjše klinično pomembne krvavitve	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 %)
Vsi vzroki smrti	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 %)
Smrtna pljučna embolija ali smrt zaradi krvavitve	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 %)

Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST

V veliki multicentrični študiji so 3.171 bolnikov, vključenih v akutni fazi nestabilne angine pectoris ali miokardnega infarkta brez zobca Q, randomizirali na prejetje natrijevega enoksaparinata 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur ali nefrakcioniranega heparina intravensko s prilagoditvijo glede na aPTČ. V obeh skupinah so bolniki prejeli tudi 100 do 325 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan. Bolniki so se morali zdraviti v bolnišnici najmanj 2 dni in največ 8 dni, dokler se klinično stanje ni stabiliziralo, ni bila izvedena revaskularizacija ali bolnik ni bil odpuščen iz bolnišnice. Bolnike so morali spremljati do 30 dni. Natrijev enoksaparinat je v primerjavi s heparinom značilno zmanjšal skupno incidenco angine pectoris, miokardnega infarkta in smrti, z zmanjšanjem z 19,8 na 16,6 % (relativno zmanjšanje za 16,2 %) 14. dan. To zmanjšanje skupne incidence se je ohranilo po 30 dneh (s 23,3 na 19,8 %, relativno zmanjšanje tveganja 15 %).

Značilnih razlik glede večjih krvavitev ni bilo, čeprav so bile krvavitve na mestu subkutane injekcije pogostejše.

Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST

V veliki multicentrični študiji so 20.479 bolnikov s STEMI, primernih za fibrinolitično zdravljenje, za 48 ur randomizirali ali na natrijev enoksaparinat v enkratnem intravenskem bolusu 3.000 i.e. (30 mg) ter 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano, čemur je sledilo subkutano injiciranje 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur ali na nefrakcionirani heparin intravensko glede na aPTČ. Vsi bolniki so poleg tega vsaj 30 dni dobivali tudi acetilsalicilno kislino. Odmerjanje natrijevega enoksaparinata je bilo prilagojeno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in starejših bolnikih, starih vsaj 75 let. Subkutane injekcije natrijevega enoksaparinata so dobivali do odpusta iz bolnišnice ali največ osem dni (kar od tega je bilo prej).

4.716 bolnikom so naredili perkutano koronarno intervencijo in dobili so antitrombotično podporo s slepljenim zdravilom v preskušanju. Zato je morala biti za bolnike na natrijevem enoksaparinatu PKI narejena na natrijevem enoksaparinatu (brez menjave) in po shemi, oblikovani v predhodnih študijah – tj. brez dodatnega odmerjanja, če je bila zadnja subkutana uporaba manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, in intravenski bolus 30 i.e./kg (0,3 mg/kg) natrijevega enoksaparinata, če je bila zadnja subkutana uporaba več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Natrijev enoksaparinat je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom značilno zmanjšal incidenco primarnega opazovanega dogodka, sestavljenega dogodka smrti zaradi katerega koli vzroka ali ponovnega miokardnega infarkta v prvih 30 dneh po randomizaciji [9,9 odstotka v skupini z natrijevim enoksaparinatom in 12,0 odstotkov v skupini z nefrakcioniranim heparinom] s 17-odstotnim relativnim zmanjšanjem tveganja ($p < 0,001$).

Koristi zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom, ki so se kazale s številnimi izidi učinkovitosti, so se pojavile po 48 urah: ob tem času je bilo relativno tveganje za ponovni miokardni infarkt 35 odstotkov manjše kot z nefrakcioniranim heparinom ($p < 0,001$).

Ugodni učinek natrijevega enoksaparinata na primarni opazovani dogodek je bil konsistenten po vseh ključnih podskupinah, vključno s starostjo, spolom, mestom infarkta, anamnezo sladkorne bolezni, anamnezo predhodnega miokardnega infarkta, vrsto uporabljenega fibrinolitika in časom do zdravljenja z zdravilom v preskušanju.

Natrijev enoksaparinat je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom pokazal značilno terapevtsko korist pri bolnikih, ki so imeli perkutano koronarno intervencijo v 30 dneh po randomizaciji (23-odstotno relativno zmanjšanje tveganja) ali so bili zdravljeni konzervativno (15-odstotno relativno zmanjšanje tveganja, $p = 0,27$ za interakcijo).

Delež sestavljenega opazovanega dogodka smrti, ponovnega miokardnega infarkta ali intrakranialne krvavitve (mera neto klinične koristi) v 30 dneh je bil v skupini z natrijevim enoksaparinatom značilno manjši (10,1 %) kot v skupini s heparinom (12,2 %) ($p < 0,0001$), kar pomeni 17 % relativno zmanjšanje tveganja v korist zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom.

Incidenca večjih krvavitev je bila po 30 dneh v skupini z natrijevim enoksaparinatom značilno večja (2,1 %, $p < 0,0001$) kot v skupini s heparinom (1,4 %). Incidenca gastrointestinalnih krvavitev je bila v skupini z natrijevim enoksaparinatom večja (0,5 %) kot v skupini s heparinom (0,1 %), incidenca intrakranialnih krvavitev pa je bila v obeh skupinah podobna (0,8 % z natrijevim enoksaparinatom in 0,7 % s heparinom). Ugodni učinek natrijevega enoksaparinata na primarni opazovani dogodek, ugotovljen v prvih 30 dneh, se je ohranil med 12-mesečnim obdobjem spremljanja.

Okvara jeter

Glede na podatke iz literature je uporaba 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh B-C) varna in učinkovita za preprečevanje portalne venske tromboze. Zavedati pa se je treba, da imajo v literaturi objavljene študije lahko svoje omejitve. Pri bolnikih z okvaro jeter je potrebna previdnost, ker imajo ti bolniki večjo možnost za krvavitve (glejte poglavje 4.4), pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh A, B in C) pa niso izvedli formalnih študij za ugotavljanje odmerka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne značilnosti

Farmakokinetične parametre natrijevega enoksaparinata so raziskali predvsem, kar zadeva časovni potek plazemske aktivnosti anti-Xa, pa tudi aktivnosti anti-IIa, in sicer v priporočenih razponih odmerkov po enkratni in ponavljajoči se subkutani uporabi ter po enkratni intravenski uporabi. Farmakokinetična aktivnost anti-Xa in anti-IIa je bila kvantitativno določena z validiranimi amidolitičnimi metodami.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost natrijevega enoksaparinata po subkutani injekciji je na podlagi aktivnosti anti-Xa skoraj 100 %.

Uporabiti je mogoče različne odmerke in oblike ter odmerne sheme.

Povprečna največja aktivnost anti-Xa v plazmi se pojavi od 3 do 5 ur po subkutanem injiciranju in doseže po enkratni subkutani uporabi 2.000 i.e. (20 mg) približno 0,2 anti-Xa i.e./ml, po 4.000 i.e. (40 mg) približno 0,4 anti-Xa i.e./ml, po 100 i.e./kg (1 mg/kg) približno 1,0 anti-Xa i.e./ml in po 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) približno 1,3 anti-Xa i.e./ml.

Intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg), ki mu je takoj sledila subkutana uporaba 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur, je dosegel uvodno največjo raven aktivnosti anti-Xa 1,16 i.e./ml ($n = 16$) in povprečno izpostavljenost, ki je ustrezala 88 % tiste v stanju dinamičnega ravnovesja. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo drugi dan zdravljenja.

Po ponavljajoči se subkutani uporabi 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan in 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan pri zdravih prostovoljcih je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo 2. dan, povprečno razmerje izpostavljenosti pa je približno 15 % večje kot po enkratnem odmerku. Po ponavljajoči se subkutani uporabi 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo od 3. do 4. dne. Povprečna izpostavljenost je približno 65 % večja kot po enkratnem odmerku, povprečna največja raven aktivnosti anti-Xa je približno 1,2 i.e./ml in povprečna najmanjša raven okoli 0,52 i.e./ml.

Injicirana količina in koncentracija odmerka v razponu od 100 do 200 mg/ml pri zdravih prostovoljcih ne vplivata na farmakokinetične parametre.

Kaže, da je farmakokinetika natrijevega enoksaparinata v priporočenem območju odmerka linearna.

Intraindividualna in interindividualna variabilnost sta majhni. Po ponavljajoči se subkutani uporabi se zdravilo ne kopiči.

Plazemska aktivnost anti-IIa je po subkutani uporabi približno desetkrat manjša kot aktivnost anti-Xa. Povprečna največja raven aktivnosti anti-IIa se pojavi približno 3 do 4 ure po subkutanem injiciranju in doseže po večkratni uporabi 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan 0,13 i.e./ml in po uporabi 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan 0,19 i.e./ml.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata je približno 4,3 litra in je podoben volumnu krvi.

Biotransformacija

Natrijev enoksaparinat se presnovi predvsem v jetrih z desulfuracijo in/ali depolimerizacijo v vrste z manjšo molekulsko maso in veliko manjšo biološko močjo.

Izločanje

Natrijev enoksaparinat je snov z majhnim očistkom; povprečni očistek anti-Xa iz plazme po 6-urni intravenski infuziji 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) je 0,74 l/h.

Kaže, da je odstranjevanje enofazno; razpolovni čas je od 5 ur po uporabi enkratnega subkutanega odmerka do približno 7 ur po ponavljajočem se odmerjanju.

Ledvični očistek aktivnih fragmentov predstavlja okrog 10 % uporabljenega odmerka, celotno ledvično izločanje aktivnih in neaktivnih fragmentov pa 40 % odmerka.

Posebne populacije bolnikov

Starejše osebe

Na podlagi rezultatov analize populacijske farmakokinetike se kinetični profil natrijevega enoksaparinata pri starejših preiskovancih ne razlikuje od tistega pri mlajših, če je delovanje ledvic normalno. Ker pa je znano, da se delovanje ledvic s starostjo zmanjšuje, je odstranjevanje natrijevega enoksaparinata pri starejših bolnikih lahko upočasnjeno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

V raziskavi bolnikov z napredovalo cirozo, zdravljenih s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata enkrat na dan, je bila hujša okvara jeter (ocenjena s kategorijami po Child-Pughu) povezana z zmanjšanjem največje aktivnosti anti-Xa. To zmanjšanje so pripisali predvsem zmanjšanju ravni ATIII zaradi zmanjšane sinteze ATIII pri bolnikih z okvaro jeter.

Okvara ledvic

V stanju dinamičnega ravnovesja so ugotovili linearno povezanost med plazemskim očistkom anti-Xa in očistkom kreatinina, kar kaže na zmanjšan očistek natrijevega enoksaparinata pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic. Izpostavljenost anti-Xa, kot jo kaže AUC, je po ponavljajoči se subkutani uporabi odmerkov 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan pri blagi (očistek kreatinina 50-80 ml/min) in zmerni (očistek kreatinina 30-50 ml/min) okvari ledvic malenkostno povečana. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je AUC v stanju dinamičnega ravnovesja bistveno večja, povprečno za 65 % po večkratni subkutani uporabi odmerkov 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Hemodializa

Farmakokinetika natrijevega enoksaparinata je bila po enkratnih intravenskih odmerkih 25 i.e., 50 i.e. ali 100 i.e./kg (0,25, 0,50 ali 1,0 mg/kg) podobna kot v kontrolni populaciji, toda AUC je bila dvakrat večja kot v kontrolni populaciji.

Telesna masa

Po večkratni subkutani uporabi 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan je povprečna AUC aktivnosti anti-Xa v stanju dinamičnega ravnovesja pri debelih zdravih prostovoljcih (ITM 30-48 kg/m²) malenkostno večja kot pri nedebljih kontrolnih osebah, največja raven aktivnosti anti-Xa v plazmi pa ni povečana. Pri debelih osebah je za telesno maso korigirani očistek po subkutani uporabi manjši.

Če so uporabili odmerjanje, ki ni bilo korigirano za telesno maso, so po enkratnem subkutanem odmerku 4.000 i.e. (40 mg) ugotovili izpostavljenost anti-Xa, ki je bila pri ženskah z majhno telesno maso (< 45 kg) 52 % večja in pri moških z majhno telesno maso (< 57 kg) 27 % večja kot pri kontrolnih osebah z normalno telesno maso (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Med sočasno uporabljenim natrijevim enoksaparinatom in trombolitiki niso opazili farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Poleg antikoagulantnega učinka natrijevega enoksaparinata niso ugotovili znakov neželenih učinkov ne v 13-tedenski študiji toksičnosti subkutane uporabe 15 mg/kg/dan pri podganah in psih ne v 26-tedenskih študiji toksičnosti subkutane in intravenske uporabe 10 mg/kg/dan pri podganah in opicah.

Natrijev enoksaparinat v testiranjih *in vitro* (vključno z Amesovim testom in testom naprednih mutacij na mišjih limfomskih celicah) ni pokazal mutagenosti; prav tako na podlagi *in vitro* testa kromosomskih aberacij človeških limfocitov ter *in vitro* testa kromosomskih aberacij na podganjem kostnem mozgu ni pokazal klastogenosti.

Študije odmerkov do 30 mg/kg/dan natrijevega enoksaparinata, izvedene pri brejih podganah in kuncih, niso pokazale teratogenih učinkov ali fetotoksičnosti. Ugotovljeno je bilo, da natrijev enoksaparinat v subkutanih odmerkih do 20 mg/kg/dan ne vpliva na plodnost ali sposobnost razmnoževanja podganjih samcev in samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Subkutano injiciranje

Zdravila Inhixa ne smete mešati z drugimi zdravili.

Intravensko (bolusno) injiciranje (samo za indikacijo akutni STEMI)

Natrijev enoksaparinat lahko varno daste z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije ali 5 % glukozo v vodi za injiciranje (glejte poglavje 4.2).

6.3 Rok uporabnosti

Napolnjena injekcijska brizga

3 leti

Zdravilo, razredčeno z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje ali 5-odstotno glukozo v vodi za injiciranje

8 ur

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1 ml raztopine v injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutila in s temno modrim polipropilenskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z napravo za preprečevanje vboda po injiciranju.

Pakiranje po:

- 2, 10 in 30 napolnjenih injekcijskih brizg
- 10 in 30 napolnjenih injekcijskih brizg s pripomočkom za zaščito igle

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

NAVODILA ZA UPORABO: NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo brez pripomočka za zaščito igle

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

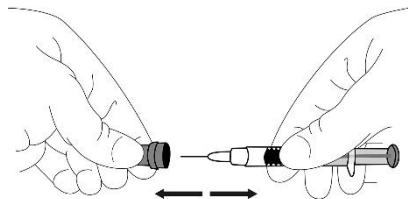
- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.

- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

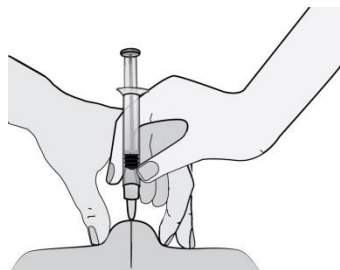


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnite bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven.



Podplutbe preprečite tako, da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinske odpadke.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo s pripomočkom za zaščito igle

Vaša napolnjena injekcijska igla je opremljena s pripomočkom za zaščito igle, ki služi za zaščito pred vbodom z iglo.

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

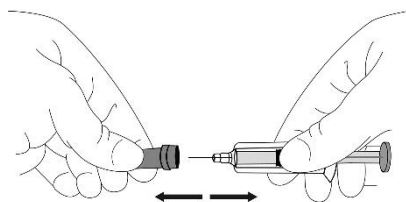
- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.
- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

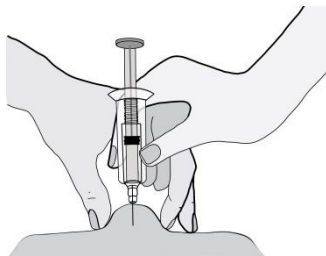


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

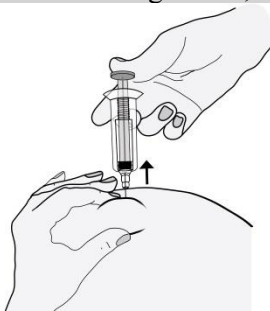
Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnite bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

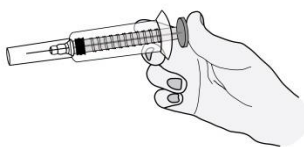
- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven. Ne prenehajte pritiskati na bat!



Podplutbe preprečite, tako da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Močno stisnite bat. Varovalo konice, ki je v obliki plastičnega valja, bo avtomatsko zdrsnilo na konico in jo v celoti pokrilo.

"CLICK"



- 11) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1132/070
EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/080

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15/09/2016
Datum zadnjega podaljšanja: 26/08/2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Inhixa 30.000 i.e. (300 mg)/3 ml raztopina za injiciranje v večodmernem vsebniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 30.000 i.e. aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata (to ustreza 300 mg) v 3,0 ml vode za injicije.

En ml vsebuje 10.000 i.e. (100 mg) natrijevega enoksaparina.

Natrijev enoksaparinat je biološka snov, dobljena z alkalno depolimerizacijo heparinovega benzilestra, pridobljenega iz črevesne sluznice svinj.

Pomožna snov/pomožne snovi z znanim učinkom

Benzilalkohol (45 mg in 3,0 ml)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Inhixa je indicirano pri odraslih za:

- Profilakso venske trombembolične bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem, zlasti po ortopedskih ali splošnih operacijah, vključno z operacijami zaradi raka.
- Profilakso venske trombembolične bolezni pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo (npr. z akutnim srčnim popuščanjem, respiratorno insuficienco, hudimi okužbami ali revmatskimi boleznimi) in zmanjšano mobilnostjo, ki imajo povečano tveganje za vensko trombembolijo (VTE).
- Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE), razen PE, ki bo verjetno zahtevala trombolitično zdravljenje ali operacijo.
- Podaljšano zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njunega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom.
- Preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.
- Akutni koronarni sindrom:
 - Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST (NSTEMI) v kombinaciji s peroralno acetilsalicilno kislino.
 - Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST (STEMI), vključno z bolniki, ki bodo zdravljeni konzervativno ali s poznejšo perkutano koronarno intervencijo (PKI).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Profilaksa venske trombembolične bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem

Tveganje za trombembolijo je mogoče pri posameznem bolniku oceniti z validiranim modelom stratifikacije tveganja.

- Za bolnike z zmernim tveganjem za trombembolijo je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 2.000 i.e. (20 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji. Dokazano je, da je predoperacijska uvedba (2 uri pred operacijo) 2.000 i.e. natrijevega enoksaparinata (20 mg) pri operacijah z zmernim tveganjem učinkovita in varna.
Pri bolnikih z zmernim tveganjem je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nadaljevati vsaj še 7 do 10 dni, ne glede na stanje okrevanja (npr. mobilnost). S profilakso je treba nadaljevati, dokler bolnikova mobilnost ni več bistveno zmanjšana.
- Če ima bolnik veliko tveganje za trombembolijo, je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji; uporaba naj se po možnosti začne 12 ur pred operacijo. Če obstaja potreba po uvedbi profilakse z natrijevim enoksaparinatom več kot 12 ur pred operacijo (npr. bolniki z velikim tveganjem, ki čakajo na odloženo ortopedsko operacijo), je treba zadnjo injekcijo dati najpozneje 12 ur pred operacijo in uporabo znova začeti 12 ur po operaciji.
 - Pri bolnikih z večjo ortopedsko operacijo je priporočljiva podaljšana tromboprofilaksa do 5 tednov.
 - Pri bolnikih z velikim tveganjem za vensko trombembolijo (VTE) s trebušno ali medenično operacijo zaradi raka je priporočljiva podaljšana tromboprofilaksa do 4 tedne.

Profilaksa venske trombembolije pri nekirurških bolnikih

Priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata je 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji. Zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom se predpiše za vsaj 6 do 14 dni, ne glede na stanje okrevanja (npr. mobilnost). Korist zdravljenja, daljšega od 14 dni, ni ugotovljena.

Zdravljenje GVT in PE

Natrijev enoksaparinat je mogoče uporabiti v subkutani injekciji 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan ali v dveh injekcijah po 100 i.e./kg (1 mg/kg) na dan.

Shemo mora zdravnik izbrati na podlagi ocene posameznega bolnika, vključno z ovrednotenjem tveganja za trombembolijo in tveganja za krvavitev. Pri bolnikih brez zapletov, z majhnim tveganjem za ponovitev VTE je priporočljivo uporabiti odmerno shemo 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan. Pri vseh drugih bolnikih, npr. debelih bolnikih, bolnikih s simptomatsko PE, rakom, ponovno VTE ali proksimalno trombozo (*vena iliaca*), je priporočljivo uporabiti odmerno shemo 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan.

Zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom se predpiše za povprečno 10 dni. Ko je ustrezno, je treba uvesti peroralne antikoagulate (glejte "Prehod med natrijevim enoksaparinatom in peroralnimi antikoagulanti" na koncu poglavja 4.2).

Pri podaljšanem zdravljenju globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanju njenega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom morajo zdravniki previdno oceniti tveganje za trombembolijo in tveganje za krvavitev pri posameznem bolniku.

Priporočeni odmerek je 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan v subkutani injekciji v obdobju 5 do 10 dni, nato pa 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano v obdobju do 6 mesecev. Po 6 mesecih antikoagulantnega zdravljenja je potrebno ponovno oceniti njegove koristi.

Preprečevanje nastanka krvnih strdkov med hemodializo

Priporočeni odmerek je 100 i.e./kg (1 mg/kg) natrijevega enoksaparinata.

Bolnikom, ki imajo veliko tveganje za krvavitev, je treba odmerek zmanjšati na 50 i.e./kg (0,5 mg/kg) v primeru dvojnega žilnega dostopa ali na 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) v primeru enojnega žilnega dostopa.

Med hemodializo je treba natrijev enoksaparinat vbrizgati v arterijsko linijo sistema, in sicer na začetku dializiranja. Učinek tega odmerka po navadi zadošča za 4-urno dializo, a če se pojavijo fibrinski obročki, npr. po dializi, ki je daljša kot po navadi, je mogoče dati dodaten odmerek od 50 do 100 i.e./kg (0,5 do 1 mg/kg).

Podatkov o bolnikih, ki bi uporabljali natrijev enoksaparinat za profilakso ali zdravljenje in med hemodializami, ni.

Akutni koronarni sindrom: Zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI ter zdravljenje akutnega STEMI

- Za zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur v subkutani injekciji, dani v kombinaciji z antiagregacijskim zdravljenjem. Zdravljenje mora trajati vsaj 2 dni, nadaljevati ga je treba do klinične stabilizacije. Običajno traja zdravljenje od 2 do 8 dni.
Acetilsalicilna kislina je priporočljiva za vse bolnike brez kontraindikacij, in sicer v začetnem peroralnem polnilnem odmerku od 150 do 300 mg (pri bolnikih, ki še niso prejeli acetilsalicilne kisline) in v vzdrževalnem odmerku od 75 - 325 mg/dan dolgoročno, ne glede na strategijo zdravljenja.
- Za zdravljenje akutnega STEMI je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata enkrat intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg) in 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano, nato pa 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur (največ 10.000 i.e. (100 mg) za vsakega od prvih dveh subkutanih odmerkov). Sočasno je treba uporabiti ustrezno antiagregacijsko zdravljenje, na primer peroralno acetilsalicilno kislino (od 75 do 325 mg enkrat na dan), če ni kontraindicirano. Priporočeno trajanje zdravljenja je 8 dni ali do odpusta iz bolnišnice, kar od tega je prej. Kadar je natrijev enoksaparinat uporabljen s trombolitikom (specifičnim ali nespecifičnim za fibrin), ga je treba dati v obdobju od 15 minut pred do 30 minut po začetku fibrinolitičnega zdravljenja.
 - Za odmerke pri bolnikih, starih ≥ 75 let, glejte odstavek "Starejše osebe".
 - Če je bil pri bolnikih, zdravljenih s PKI, zadnji subkutani odmerek natrijevega enoksaparinata uporabljen manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, dodatno dajanje ni potrebno. Če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem, je treba dati intravenski bolus 30 i.e./kg (0,3 mg/kg) natrijevega enoksaparinata.

Posebne populacije bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega enoksaparinata pri pediatrični populaciji nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejše osebe

Starejšim bolnikom odmerka ni treba zmanjšati za nobeno indikacijo razen za STEMI; izjema so bolniki, ki imajo okvarjeno delovanje ledvic (glejte spodnji odstavek "Okvara ledvic" in poglavje 4.4).

Za zdravljenje akutnega STEMI pri starejših bolnikih, starih ≥ 75 let, se ne sme uporabiti začetnega intravenskega bolusa. Odmerjanje začnite s 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) subkutano na 12 ur (največ 7.500 i.e. (75 mg) za vsakega od prvih dveh subkutanih odmerkov, nato pa 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) subkutano za preostale odmerke). Za odmerke pri starejših bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic glejte "Okvara ledvic", spodaj, in poglavje 4.4.

Okvara jeter

Podatkov o bolnikih z okvaro jeter je malo (glejte poglavji 5.1 in 5.2), zato je pri takšnih bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Huda okvara ledvic

Natrijev enoksaparinat ni priporočljiv za bolnike s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), ker za to populacijo ni dovolj podatkov o drugih uporabah razen za preprečevanje nastanka krvnih strdkov pri zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Preglednica za odmerke pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15-30 ml/min):

<u>Indikacija</u>	<u>Odmerna shema</u>
Profilaksa venske trombembolične bolezni	2.000 i.e. (20 mg) subkutano enkrat na dan
Zdravljenje GVT in PE	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Zdravljenje akutnega STEMI (bolniki, mlajši od 75 let)	1 x intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg) in obenem 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano, nato 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano na 24 ur
Zdravljenje akutnega STEMI (bolniki, starejši od 75 let)	Brez začetnega intravenskega bolusa 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano, nato 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano na 24 ur

Priporočene prilagoditve odmerkov ne veljajo, če je indikacija hemodializa.

Zmerna in blaga okvara ledvic

Čeprav pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina 30-50 ml/min) ali blago (očistek kreatinina 50-80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi, je priporočljivo natančno klinično spremljanje.

Večodmerna viala Inhixa vsebuje benzilalkohol in se ga ne sme uporabljati pri novorojenčkih in prezgodaj rojenih novorojenčkih (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Zdravilo Inhixa ni indicirano za intramuskularno uporabo in ga ne smete dajati po tej poti.

Za profilakso venske trombembolične bolezni po operaciji, za zdravljenje GVT in PE, za podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom, ter za zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI je treba natrijev enoksaparinat injicirati subkutano.

- Zdravljenje akutnega STEMI je treba začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.
- Za preprečevanje nastanka strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo se daje skozi arterijsko linijo v dializni obtok.

Pri uporabi večodmernih vial je za odvzem ustrezne količine zdravila priporočljivo uporabiti tuberkulinsko ali drugo enakovredno brizgo.

Postopek subkutanega injiciranja

Zaželeno je, da bolnik med injiciranjem leži. Natrijev enoksaparinat se daje z globoko subkutano injekcijo.

Pri uporabi napolnjene injekcijske brizge iz nje pred injiciranjem ne smete poskušati odstraniti zračnega mehurčka, da ne pride do izgube zdravila. Če potrebna količina zdravila za injiciranje zahteva prilagoditev glede na bolnikovo telesno maso, je treba uporabiti graduirano napolnjeno injekcijsko brizgo, s katero boste potrebno količino dosegli tako, da boste pred injiciranjem zavrgli odvečno količino. V nekaterih primerih zaradi graduacije na brizgi ni mogoče nastaviti točnega odmerka; v takšnem primeru je treba količino zaokrožiti na najbližjo graduacijo.

Injicirati je treba izmenjaje v levi in desni anterolateralni ali posterolateralni del trebušne stene.

Celotno dolžino igle navpično zabodite v kožno gubo, ki jo nežno držite med palcem in kazalcem. Kožne gube ne smete izpustiti, dokler injiciranje ni končano. Mesta injiciranja po injiciranju ne drgnite.

Intravensko (bolusno) injiciranje (samo za indikacijo akutni STEMI)

Zdravljenje akutnega STEMI je treba začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.

Za intravensko injiciranje je mogoče uporabiti ali večodmerno vialo ali napolnjeno injekcijsko brizgo. Natrijev enoksaparinat je treba dati po intravenski liniji. Ne smete ga mešati ali uporabiti sočasno z drugimi zdravili. Da boste preprečili možno mešanje natrijevega enoksaparinata z drugimi zdravili, morate intravenski dostop sprati z zadostno količino 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali 5 % glukoze v vodi za injiciranje, in sicer pred dajanjem intravenskega bolusa natrijevega enoksaparinata in po njem, da boste nastavek očistili zdravila. Natrijev enoksaparinat lahko varno daste z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje ali 5 % glukozo v vodi za injekcije.

Začetni bolus 3.000 i.e. (30 mg)

Za injiciranje začetnega bolusa 3.000 i.e. (30 mg) natrijevega enoksaparinata z graduirano napolnjeno injekcijsko brizgo je treba iztisniti odvečno količino, tako da bo v brizgi ostalo le 3.000 i.e. (30 mg). Odmerek 3.000 i.e. (30 mg) lahko potem neposredno injicirate v intravensko linijo.

Dodaten bolus za PKI, če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem

Bolniki, zdravljeni s PKI, morajo dobiti dodaten intravenski odmerek 30 i.e./kg (0,3 mg/kg), če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Da bi zagotovili točnost majhnih injiciranih količin, je zdravilo priporočljivo razredčiti na 300 i.e./ml (3 mg/ml).

Za pripravo raztopine 300 i.e./ml (3 mg/ml) z uporabo napolnjene injekcijske brizge s 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata je priporočljivo uporabiti 50-ml infuzijsko vrečko (tj. z uporabo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje ali 5 % raztopine glukoze v vodi za injekcije) takole: Iz infuzijske vrečke z brizgo odvezmite 30 ml raztopine in jo zavržite. Injicirajte celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge s 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata v 20 ml, ki so preostali v vrečki. Vsebinsko vrečke nežno premešajte. Z brizgo, s katero boste zdravilo injicirali v intravensko linijo, odvezmite iz vrečke potrebno količino razredčene raztopine.

Ko je razredčenje končano, lahko količino, ki jo je treba injicirati, izračunate po formuli [količina razredčene raztopine (ml) = bolnikova telesna masa (kg) x 0,1], ali uporabite spodnjo preglednico. Raztopino je priporočljivo pripraviti tik pred uporabo.

Količina, ki jo je treba injicirati v intravensko linijo po dokončanem razredčenju na koncentracijo 300 i.e. (3 mg)/ml.

Telesna masa	Potrebni odmerek: 30 i.e./kg (0,3 mg/kg)		Količina, ki jo je treba injicirati, če je razredčenje opravljeno na končno koncentracijo 300 i.e. (3 mg)/ml
[kg]	i.e.	[mg]	[ml]
45	1.350	13,5	4,5
50	1.500	15	5
55	1.650	16,5	5,5
60	1.800	18	6
65	1.950	19,5	6,5
70	2.100	21	7
75	2.250	22,5	7,5
80	2.400	24	8
85	2.550	25,5	8,5
90	2.700	27	9
95	2.850	28,5	9,5
100	3.000	30	10
105	3.150	31,5	10,5
110	3.300	33	11
115	3.450	34,5	11,5
120	3.600	36	12
125	3.750	37,5	12,5
130	3.900	39	13
135	4.050	40,5	13,5
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

Injiciranje v arterijsko linijo

Skozi arterijsko linijo se zdravilo v dializni obtok aplicira za preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in peroralnimi antikoagulantni

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in antagonisti vitamina K (VKA – Vitamin K Antagonists)

Za nadzor nad učinkom VKA je treba pooprstiti klinični nadzor in laboratorijske preiskave (protrombinski čas, izražen kot internacionalno normalizirano razmerje [INR]).

Ker je potreben določen čas, preden VKA doseže svoj največji učinek, je treba uporabo natrijevega enoksaparinata nadaljevati v stalnem odmerku, dokler je potrebno, da bi vrednost INR v dveh zaporednih testiranjih ohranili znotraj želenega terapevtskega območja za konkretno indikacijo.

Bolnikom, ki trenutno prejemajo VKA, je treba VKA ukiniti in jim prvi odmerek natrijevega enoksaparinata dati, ko se vrednost INR zniža pod terapevtsko območje.

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in neposrednimi peroralnimi antikoagulanti (DOAC – Direct Oral Anticoagulants)

Bolnikom, ki trenutno prejemajo natrijev enoksaparinat, slednjega ukinite in uvedite DOAC od 0 do 2 uri pred časom, ko bi bil na vrsti naslednji redni odmerek natrijevega enoksaparinata (v skladu z navodili za uporabo DOAC).

Bolnikom, ki trenutno prejemajo DOAC, je treba dati prvi odmerek natrijevega enoksaparinata ob času, ko bi bil na vrsti naslednji odmerek DOAC.

Uporaba v primeru spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulantno zdravljenje v okviru epiduralne ali spinalne anestezije/analgezije ali lumbalne punkcije, je zaradi tveganja za nevraksialne hematome priporočljiv skrben nevrološki nadzor (glejte poglavje 4.4).

- *V odmerkih, ki se uporabljajo za profilakso*

Med zadnjo injekcijo natrijevega enoksaparinata v profilaktičnih odmerkih in vstavitvijo igle ali katetra mora miniti vsaj 12 ur brez punkcij.

V primeru kontinuiranih tehnik je potreben podoben odlog vsaj 12 ur pred odstranitvijo katetra.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min pride v poštev podvojitev časa do punkcije/namestitve ali odstranitve katetra na vsaj 24 ur.

Dvourna predoperacijska uvedba 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata ni združljiva z nevraksialno anestezijo.

- *V odmerkih, ki se uporabljajo za zdravljenje*

Med zadnjo injekcijo natrijevega enoksaparinata v kurativnih odmerkih in vstavitvijo igle ali katetra mora miniti vsaj 24 ur brez punkcij (glejte tudi poglavje 4.3).

V primeru kontinuiranih tehnik je potreben podoben odlog 24 ur pred odstranitvijo katetra.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min pride v poštev podvojitev časa do punkcije/namestitve ali odstranitve katetra na vsaj 48 ur.

Bolniki, ki prejemajo odmerke dvakrat na dan (tj. 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) dvakrat na dan ali 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan), morajo izpustiti drugi odmerek natrijevega enoksaparinata, da se zagotovi zadosten presledek med namestitvijo ali odstranitvijo katetra.

Ob teh časih so koncentracije anti-Xa še zaznavne in takšni odlogi niso zagotovilo, da se ne bo pojavil nevraksialni hematoma.

Prav tako ne uporabljajte natrijevega enoksaparinata, dokler ne minejo vsaj 4 ure po spinalni/epiduralni punkciji ali odstranitvi katetra. Odlog mora temeljiti na oceni koristi in tveganja, ki vključuje tako tveganje za trombozo kot tveganje za krvavitev, upošteva poseg in bolnikove dejavnike tveganja.

4.3 Kontraindikacije

Natrijev enoksaparinat je kontraindiciran pri bolnikih s:

- Preobčutljivostjo za natrijev enoksaparinat, heparin ali njegove derivate, vključno z nizkomolekularnimi heparini (NMH), na benzilalkohol ali katero koli drugo pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Anamnezo imunske, s heparinom izzvane trombocitopenije (HIT) v zadnjih 100 dneh ali prisotnost protiteles v obtoku (glejte tudi poglavje 4.4).
- Aktivno, klinično pomembno krvavitvijo in stanji, povezanimi z velikim tveganjem za krvavitev, vključno z nedavno hemoragično možgansko kapjo, gastrointestinalno razjedo, prisotnostjo maligne novotvorbe z velikim tveganjem za krvavitev, nedavno operacijo na možganih, hrbtnem mozgu ali očeh, znanimi varicami požiralnika ali sumom nanje, arteriovenskimi malformacijami, žilnimi anevrizmami ali pomembnimi intraspinalnimi ali intracerebralnimi žilnimi nepravilnostmi.
- Spinalno ali epiduralno anestezijo ali lokoregionalno anestezijo v primeru uporabe natrijevega enoksaparinata v predhodnih 24 urah (glejte poglavje 4.4).

Zaradi vsebnosti benzilalkohola (glejte poglavje 6.1) se novorojenčkom ali prezgodaj rojenim novorojenčkom ne sme dajati formulacije večodmernih vial z natrijevim enoksaparinatom (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

NMH so biološka zdravila. Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošno

Natrijevega enoksaparinata ni mogoče uporabljati medsebojno zamenljivo (enota za enoto) z drugimi NMH. Ta zdravila se med seboj razlikujejo po postopku izdelave, molekulski masi, specifični aktivnosti anti-Xa in anti-IIa, enotah, odmerkih ter klinični učinkovitosti in varnosti. Posledica tega so razlike v farmakokinetiki in spremljajočih bioloških učinkih (npr. antitrombinsko delovanje in medsebojno delovanje s trombociti). Zato sta potrebni posebna pozornost in upoštevanje navodil za uporabo, specifičnih za vsako lastniško zdravilo.

Anamneza HIT (> 100 dni)

Uporaba natrijevega enoksaparinata je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo v anamnezi imunsko HIT v zadnjih 100 dneh, ali imajo protitelesa v obtoku (glejte poglavje 4.3). Protitelesa v obtoku lahko ostanejo prisotna več let.

Natrijev enoksaparinat je treba skrajno previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo (> 100 dni) heparinsko izzvane trombocitopenije brez protiteles v obtoku. Odločitev za uporabo natrijevega enoksaparinata sme biti v takšnem primeru narejena le po natančni oceni koristi in tveganja ter po razmisleku o drugih, neheparinskih možnostih zdravljenja (npr. natrijev danaparoid ali lepirudin).

Nadziranje števila trombocitov

Pri bolnikih z rakom in s številom trombocitov pod 80 G/L je treba primernost uporabe antikoagulantnega zdravljenja presoditi za vsak primer posebej, priporočljivo pa je tudi natančno spremljanje.

Tudi pri NMH obstaja tveganje za HIT, posredovano s protitelesi. Če se trombocitopenija pojavi, se to po navadi zgodi med 5. in 21. dnem po začetku zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom.

Tveganje za HIT je večje pri bolnikih po operaciji in predvsem po operacijah na srcu ter pri onkoloških bolnikih.

Zato je pred začetkom zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom in redno med zdravljenjem priporočljivo kontrolirati število trombocitov.

V primeru kliničnih simptomov, ki nakazujejo HIT (kakršen koli nov pojav arterijske in/ali venske tromboembolije, kakršna koli boleča kožna sprememba na mestu injiciranja, kakršna koli alergijska ali anafilaktoidna reakcija na zdravljenje), je treba kontrolirati število trombocitov. Bolniki se morajo zavedati, da se lahko pojavijo takšni simptomi, in vedeti, da morajo v takšnem primeru obvestiti svojega splošnega zdravnika.

Če se pojavi potrjeno občutno zmanjšanje števila trombocitov (30 do 50 % začetnega števila), je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nemudoma prekiniti in bolnik mora preiti na drugo, neheparinsko antikoagulantno zdravljenje.

Krvavitev

Tako kot pri drugih antikoagulantih se lahko kjer koli v telesu pojavi krvavitev. Če se pojavi krvavitev, je treba ugotoviti njen vir in uvesti ustrezno zdravljenje.

Tako kot druge antikoagulate je treba tudi natrijev enoksaparinat previdno uporabljati pri stanjih, povezanih z večjo možnostjo za krvavitve; takšna so npr.:

- okvarjena hemostaza,
- anamneza peptične razjede,
- nedavna ishemična možganska kap,
- huda arterijska hipertenzija,
- nedavna diabetična retinopatija,
- nevrološka ali oftalmološka operacija,
- sočasna uporaba zdravil, ki poslabšajo hemostazo (glejte poglavje 4.5).

Laboratorijske preiskave

V odmerkih, uporabljenih za profilakso venske tromboembolije, natrijev enoksaparinat ne vpliva pomembno na čas krvavitve in preiskave celotne koagulacije krvi. Prav tako ne vpliva na agregacijo trombocitov ali vezavo fibrinogena na trombocite.

Med uporabo večjih odmerkov se lahko pojavi podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ) in aktiviranega časa strjevanja (ACT – *activated clotting time*). Podaljšanje aPTČ in ACT ne korelirata linearno z večanjem antitrombotičnega delovanja natrijevega enoksaparinata, zato sta neprimerna in nezanesljiva za spremljanje njegovega delovanja.

Spinalna/epiduralna anestezija ali lumbalna punkcija

Spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije se ne sme opraviti v 24 urah po uporabi terapevtskih odmerkov natrijevega enoksaparinata (glejte poglavje 4.3).

Med sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in spinalne/epiduralne anestezije ali spinalne punkcije so bili opisani nevraksialni hematomi, ki so povzročili dolgotrajno ali trajno paralizo. Ti učinki se redko pojavijo med uporabo natrijevega enoksaparinata v odmerku do 4.000 i.e. (40 mg) na dan ali manj.

Tveganje za te učinke je večje v primeru pooperacijske uporabe stalnih epiduralnih katetrov, med sočasno uporabo dodatnih zdravil, ki vplivajo na hemostazo, npr. nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), v primeru travmatske ali ponavljajoče se epiduralne ali spinalne punkcije, ali pri bolnikih z anamnezo spinalne operacije ali spinalno deformacijo.

Da bi zmanjšali tveganje za krvavitve, povezano s sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in epiduralne oz. spinalne anestezije/analgezije ali spinalne punkcije, je treba upoštevati farmakokinetične značilnosti natrijevega enoksaparinata (glejte poglavje 5.2). Namestitev ali odstranitev epiduralnega katetra oz. lumbalno punkcijo je najbolje izvesti, ko je antikoagulantni učinek natrijevega enoksaparinata majhen, toda natančen čas, ko je dosežen dovolj majhen antikoagulantni učinek pri posameznem bolniku, ni znan. Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min je potreben dodaten preudarek, ker je odstranjevanje natrijevega enoksaparinata dolgotrajnejše (glejte poglavje 4.2).

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulantno zdravljenje v primeru epiduralne/spinalne anestezije/analgezije ali lumbalne punkcije, sta potrebna skrajna pozornost in pogost nadzor, da bi odkrili znake in simptome nevrološke okvare, npr. bolečino v srednji črti hrbta, senzorične ali motorične izpade (omrtvičenost ali šibkost spodnjih udov) ter moteno delovanje črevesa in/ali sečnega mehurja. Bolnikom naročite, da morajo nemudoma povedati, če občutijo katerega od omenjenih znakov ali simptomov. Če obstaja sum na znake ali simptome spinalnega hematoma, je treba začeti nujno diagnostiko in zdravljenje, vključno z dekompresijo hrbtenjače, čeprav takšno zdravljenje morda ne bo preprečilo ali odpravilo nevroloških posledic.

Nekroza kože/kožni vaskulitis

Med uporabo NMH sta bila opisana nekroza kože in kožni vaskulitis; če se pojavi kateri od njiju, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti.

Postopki za perkutano koronarno revaskularizacijo

Za zmanjšanje nevarnost krvavitve po žilnih posegih med zdravljenjem nestabilne angine pectoris, NSTEMI in akutnega STEMI, se morate natanko držati priporočenih presledkov med injiciranjem odmerkov natrijevega enoksaparinata. Po PKI je pomembno doseči hemostazo na mestu punkcije. Če uporabite zaporni pripomoček, lahko ovojnico odstranite nemudoma. Če uporabite ročno kompresijo, morate ovojnico odstraniti 6 ur po zadnji intravenski/subkutani injekciji natrijevega enoksaparinata. Če naj se zdravljenje z natrijevim enoksaparinom nadaljuje, se naslednjega predvidenega odmerka ne sme uporabiti prej kot 6 do 8 ur po odstranitvi ovojnice. Mesto posega je treba opazovati, da bi odkrili znake krvavitve ali nastanka hematoma.

Akutni infekcijski endokarditis

Uporaba heparina pri bolnikih z akutnim infekcijskim endokarditisom po navadi ni priporočljiva zaradi tveganja za možgansko krvavitev. Če je takšna uporaba popolnoma nujna, se je zanjo treba odločiti le po skrbni individualni oceni koristi in tveganja.

Mehanične protetične srčne zaklopke

Uporaba natrijevega enoksaparinata ni ustrezno raziskana za tromboprofilakso pri bolnikih z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami. Pri bolnikih z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so za tromboprofilakso dobivali natrijev enoksaparinat, so bili opisani posamezni primeri tromboze na protetični srčni zaklopki. Možnost za oceno teh primerov omejujejo moteči dejavniki, med drugim osnovna bolezen in nezadostni klinični podatki. V nekaterih takšnih primerih je šlo za nosečnice, pri katerih je tromboza povzročila smrt matere in ploda.

Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami

Uporaba natrijevega enoksaparinata za tromboprofilakso pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami ni ustrezno raziskana. V klinični študiji nosečnic z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so dobivale natrijev enoksaparinat (100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan) za zmanjšanje tveganja za trombembolijo, so se pri 2 od 8 žensk pojavili krvni strdki, ki so povzročili zamašitev zaklopke ter smrt matere in ploda. Po prihodu zdravila na trg so bili opisani posamezni primeri tromboze zaklopke pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so za tromboprofilakso dobivale natrijev enoksaparinat. Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami imajo lahko večje tveganje za trombembolijo.

Starejše osebe

Pri starejših v območju profilaktičnih odmerkov niso opazili večje nagnjenosti h krvavitvam. V območju terapevtskih odmerkov pa lahko starejše bolnike (zlasti bolnike, stare osemdeset let in več) bolj ogrožajo krvavitveni zapleti. Priporočljiv je skrben klinični nadzor in pri bolnikih, starejših od 75 let, zdravljenih zaradi STEMI, pride v poštev zmanjšanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

- Bolniki z okvaro ledvic so bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu in to povečuje tveganje za krvavitve. Pri teh bolnikih je priporočljiv natančen klinični nadzor in v poštev pride biološko spremljanje z meritvijo aktivnosti anti-Xa (glejte poglavji 4.2 in 5.2).
- Natrijev enoksaparinat ni priporočljiv za bolnike s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), ker za to populacijo ni dovolj podatkov o drugih uporabah razen za preprečevanje nastanka krvnih strdkov pri zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Ker so bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 15-30 ml/min) pomembno bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu, jim je priporočljivo prilagoditi terapevtske in profilaktične odmerke (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina 30-50 ml/min) in blago (očistek kreatinina 50-80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara jeter

Natrijev enoksaparinat je treba pri bolnikih z okvaro jeter uporabljati previdno, ker imajo večjo možnost za krvavitve. Prilagajanje odmerka na podlagi nadzorovanja ravni anti-Xa je pri bolnikih s cirozo jeter nezanesljivo in ni priporočljivo (glejte poglavje 5.2).

Majhna telesna masa

Pri bolnikih z majhno telesno maso (ženskah < 45 kg in moških < 57 kg) so pri profilaktičnih odmerkih (neprilagojenih za telesno maso) opazili večjo izpostavljenost natrijevemu enoksaparinatu; to lahko poveča tveganje za krvavitve. Zato je treba te bolnike priporočljivo klinično nadzorovati (glejte poglavje 5.2).

Debeli bolniki

Debeli bolniki imajo večje tveganje za trombembolijo. Varnost in učinkovitost profilaktičnih odmerkov pri debelih bolnikih (ITM > 30 kg/m²) nista povsem ugotovljeni in soglasja glede prilagoditve odmerkov ni. Te bolnike je treba natančno opazovati glede znakov in simptomov trombembolij.

Hiperkaliemija

Heparini lahko zavrejo izločanje aldosterona iz nadledvičnih žlez in lahko zaradi tega povzročijo hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo, kronično odpovedjo ledvic ali obstoječo metabolično acidozo in pri uporabnikih zdravil, ki zvišujejo kalij (glejte poglavje 4.5). Bolnikom s tveganjem je treba redno kontrolirati kalij v plazmi.

Benzilalkohol

Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Intravensko dajanje benzilalkohola je bilo povezano s hudimi neželenimi dogodki in smrtjo pri novorojenčkih (»sindrom hlastanja za zrakom«) (glejte poglavje 4.3). Najmanjša količina benzilalkohola, pri kateri se lahko pojavi toksičnost, ni znana. Benzilalkohol lahko povzroči tudi toksične reakcije pri dojenčkih in otrocih do 3 let, zaradi povečanega tveganja kopičenja. Velike količine zdravil, ki vsebujejo benzilalkohol, je treba previdno in samo po potrebi uporabljati pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic ali pri nosečnicah zaradi tveganja kopičenja benzilalkohola in njegove toksičnosti (metabolična acidoza).

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmere, v priporočenem razponu odmerkov to v bistvu pomeni, da je »brez natrija«.

Akutna generalizirana eksantemska pustuloza

V povezavi z zdravljenjem z enoksaparinom so poročali o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP) z neznano pogostostjo. Ob predpisovanju zdravila je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi ter skrbno spremljati njihove kožne reakcije. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki nakazujejo na tovrstne reakcije, je treba zdravljenje z enoksaparinom nemudoma prekiniti in razmisliti o drugih možnostih zdravljenja (kot je ustrezno).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Zdravila, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavje 4.4)

Pred začetkom zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom je priporočljivo opustiti nekatera zdravila, ki vplivajo na hemostazo, če niso strogo indicirana. Če je kombinirano zdravljenje indicirano, je priporočljivo natrijev enoksaparinat uporabljati ob natančnem kliničnem in laboratorijskem nadzoru, kot je primerno. Med takšna zdravila spadajo na primer:

- sistemski salicilati, acetilsalicilna kislina v protivnetnih odmerkih in NSAID, vključno s ketorolakom,
- drugi trombolitiki (npr. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) in antikoagulanti (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Naslednja zdravila se lahko previdno uporabijo sočasno z natrijevim enoksaparinatom:

- *Druga zdravila, ki vplivajo na hemostazo, na primer:*
 - zaviralci agregacije trombocitov, vključno z acetilsalicilno kislino v antiagregacijskih odmerkih (zaščita srca), klopidogetrel, tiklopidin in antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, ki so indicirani pri akutnem koronarnem sindromu, zaradi tveganja za krvavitve,
 - dekstran 40,
 - sistemski glukokortikoidi.

- *Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo kalija*

Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu, je mogoče uporabiti sočasno z natrijevim enoksaparinatom ob natančnem kliničnem in laboratorijskem nadzoru (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri človeku ni dokazov, da bi enoksaparin v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti prehajal skozi placentno pregrado. O prehajanju v prvem trimesečju ni podatkov.

Študije na živalih niso pokazale znakov fetotoksičnosti ali teratogenosti (glejte poglavje 5.3). Podatki pri živalih so pokazali, da je prehajanje enoksaparina skozi placento minimalno.

Natrijev enoksaparinat naj bi med nosečnostjo uporabljali le, če zdravnik ugotovi, da je to res potrebno. Nosečnice, ki prejemajo natrijev enoksaparinat, je treba natančno nadzorovati glede znakov krvavitve ali prekomerne antikoagulacije in jih je treba opozoriti na tveganje za krvavitve. Razen tveganja, opaženega pri nosečnicah s protetičnimi srčnimi zaklopkami, podatki v celoti pri nosečnicah ne kažejo večjega tveganja za krvavitve, trombocitopenijo ali osteoporozo v primerjavi s tveganjem, zabeleženim pri nenosečih ženskah (glejte poglavje 4.4).

Če je načrtovana epiduralna anestezija, je priporočljivo pred tem prenehati zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom (glejte poglavje 4.4).

Ker gre benzilalkohol lahko skozi placento, je priporočljivo uporabiti formulacijo, ki ne vsebuje benzilalkohola.

Dojenje

Ni znano, ali se nespremenjeni enoksaparin pri človeku izloča v materinem mleku. Pri doječih podganah je prehajanje enoksaparina in njegovih presnovkov v mleko zelo majhno. Peroralna absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna. Zdravilo Inhixa se lahko uporablja med obdobjem dojenja.

Plodnost

Kliničnih podatkov o plodnosti v zvezi z natrijevim enoksaparinatom ni. Študije na živalih niso pokazale učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Natrijev enoksaparinat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Natrijev enoksaparinat so ocenili pri več kot 15.000 bolnikih, ki so ga prejeli v kliničnih preskušanjih. To je obsegalo 1.776 primerov za profilakso GVT po ortopedski ali trebušni operaciji pri bolnikih s tveganjem za trombembolične zaplete, 1.169 za profilakso GVT pri akutno bolnih nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo, 559 za zdravljenje GVT s PE ali brez nje, 1.578 za zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q ter 10.176 za zdravljenje akutnega STEMI.

Sheme uporabe natrijevega enoksaparinata, uporabljene v teh kliničnih preskušanjih, so se razlikovale glede na indikacije. Za profilakso GVT po operaciji in pri akutno bolnih nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo je bil odmerek natrijevega enoksaparinata 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan. Za zdravljenje GVT s PE ali brez nje so bili bolniki, ki so prejeli natrijev enoksaparinat, zdravljeni z odmerkom 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur ali z odmerkom 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) subkutano enkrat na dan. V kliničnih preskušanjih za zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q so bili odmerki 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur, v klinični študij za zdravljenje akutnega STEMI pa je bila shema natrijevega enoksaparinata 3.000 i.e. (30 mg) v intravenskem bolusu, ki mu je sledila uporaba 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur.

V kliničnih preskušanjih so bili najpogosteje zabeleženi neželeni učinki krvavitve, trombocitopenija in trombocitoza (glejte poglavji 4.4 in "Opis izbranih neželenih učinkov", spodaj).

Varnostne značilnosti enoksaparina pri podaljšanem zdravljenju GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom so podobne njegovim varnostnim značilnostim pri zdravljenju GVT in PE.

Poročali so o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP) v povezavi z zdravljenjem z enoksaparinom (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Drugi neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih in zabeleženi po prihodu zdravila na trg, so podrobno navedeni spodaj (* označuje učinke, zabeležene po prihodu zdravila na trg).

Oprelitev pogostnosti je: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: Krvavitev, hemoragična anemija*, trombocitopenija, trombocitoza

Redki: Eozinofilija*

Redki: Primeri imuno-alergijske trombocitopenije s trombozo; v nekaterih primerih se je kot zaplet tromboze pojavil infarkt organov ali ishemija udov (glejte poglavje 4.4).

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: Alergijska reakcija

Redki: Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vključno s šokom*

Bolezni živčevja

Pogosti: Glavobol*

Žilne bolezni

Redki: Spinalni hematom* (ali nevraksialni hematom). Te reakcije so povzročile različno stopnjo nevroloških okvar, vključno z dolgotrajno ali trajno paralizo (glejte poglavje 4.4).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti: Zvišanje jetrnih encimov (v glavnem transaminaz na > 3 -kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti)

Občasni: Hepatocelularna okvara jeter*

Redki: Holestatska okvara jeter*

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: Urtikarija, srbenje, eritem

Občasni: Bulozni dermatitis

Redki: Alopecija*

Redki: Kožni vaskulitis*, nekroza kože*, ki se po navadi pojavi na mestu injiciranja (pred temi pojavi so se po navadi razvili purpura ali infiltrirani in boleči eritematozni plaki).

Vozlički* na mestu injiciranja (vnetni vozlički, ki niso bili cistični skupki enoksaparina). Ti po nekaj dnevih izginejo in zdravljenja zaradi njih bi smeli prekiniti.

Neznana: Akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: Osteoporoza* po dolgotrajnem zdravljenju (več kot 3 mesece)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: Hematom na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, druge reakcije na mestu injiciranja (na primer edem, krvavitev, preobčutljivost, vnetje, masa, bolečina ali reakcija)

Občasni: Lokalno draženje, nekroza kože na mestu injiciranja

Preiskave

Redki: Hiperkaliemija* (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Vključno s hudimi krvavitvami, opisanimi pri največ 4,2 % bolnikov (kirurški bolniki). Nekateri od teh primerov so bili smrtni. Pri kirurških bolnikih so bili krvavitveni zapleti ocenjeni kot hudi: (1) če je krvavitev povzročila pomemben kliničen dogodek, ali (2) če jo je spremljalo znižanje hemoglobina za ≥ 2 g/dl ali transfuzija 2 ali več enot krvnih pripravkov. Retroperitonealne in intrakranialne krvavitve so bile vedno ocenjene kot hude.

Tako kot pri drugih antikoagulansih se krvavitev lahko pojavi v prisotnosti spremljajočih dejavnikov tveganja, npr.: organskih lezij, nagnjenih h krvavitvi, invazivnih posegov ali sočasne uporabe zdravil, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Organski sistem	Profilaksa pri kirurških bolnikih	Profilaksa pri nekirurških bolnikih	Zdravljenje bolnikov z GVT s PE ali brez nje	Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	Zdravljenje bolnikov z nestabilno angino pectoris in MI brez zobca Q	Zdravljenje bolnikov z akutnim STEMI
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Zelo pogosti:</i> Krvavitev ^a <i>Redki:</i> Retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev ^a	<i>Zelo pogosti:</i> Krvavitev ^a <i>Občasni:</i> Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti</i> ^b : Krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev ^a <i>Redki:</i> Retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev ^a <i>Občasni:</i> Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev

^a: npr. hematoma, ekhimoze drugje kot na mestu injiciranja, hematoma rane, hematurija, epistaksa in gastrointestinalna krvavitev.

^b: pogostost so proučevali v retrospektivni študiji pri 3526 bolnikih (glejte poglavje 5.1)

Trombocitopenija in trombocitoza (glejte poglavje 4.4 Nadziranje števila trombocitov)

Organski sistem	Profilaksa pri kirurških bolnikih	Profilaksa pri nekirurških bolnikih	Zdravljenje bolnikov z GVT s PE ali brez nje	Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	Zdravljenje bolnikov z nestabilno angino pectoris in MI brez zobca Q	Zdravljenje bolnikov z akutnim STEMI
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Zelo pogosti:</i> Trombocitoza ^b <i>Pogosti:</i> Trombocitopenija	<i>Občasni:</i> Trombocitopenija	<i>Zelo pogosti:</i> Trombocitoza ^b <i>Pogosti:</i> Trombocitopenija	<i>Neznani:</i> Trombocitopenija	<i>Občasni:</i> Trombocitopenija	<i>Pogosti:</i> Trombocitoza ^b Trombocitopenija <i>Zelo redki:</i> Imunoalergijska trombocitopenija

^b: Povečanje števila trombocitov > 400 G/L

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega enoksaparinata pri otrocih nista bili dokazani (glejte poglavje 4.2).

Intravensko dajanje benzilalkohola je bilo povezano s hudimi neželenimi dogodki in smrtjo pri novorojenčkih (»sindrom hlastanja za zrakom«) (glejte poglavje 4.3). Benzilalkohol lahko povzroči tudi toksične reakcije pri dojenčkih in otrocih do 3 let, zaradi povečanega tveganja kopičenja (glejte poglavje 4.3).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Naključno preveliko odmerjanje intravensko, izven telesno ali subkutano uporabljenega natrijevega enoksaparinata lahko povzroči zaplete zaradi krvavitve. Po peroralni uporabi absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna, tudi v primeru zaužitja velikih odmerkov ne.

Ukrepanje

Antikoagulantni učinek je mogoče v veliki meri nevtralizirati s počasnim intravenskim injiciranjem protamina. Odmerek protamina je odvisen od odmerka injiciranega natrijevega enoksaparinata; če je bil natrijev enoksaparinat apliciran v zadnjih 8 urah, 1 mg protamina nevtralizira antikoagulantni učinek 100 i.e./kg (1 mg) natrijevega enoksaparinata. Če je od aplikacije natrijevega enoksaparinata do uporabe protamina preteklo več kot 8 ur, ali če se izkaže, da je potreben drugi odmerek protamina, je mogoče uporabiti infuzijo 0,5 mg protamina na 100 i.e. (1 mg) natrijevega enoksaparinata. Če je od injiciranja natrijevega enoksaparinata minilo več kot 12 ur, utegne biti uporaba protamina nepotrebna. Vendar pa anti-Xa aktivnosti natrijevega enoksaparinata ni mogoče nikoli povsem nevtralizirati niti z velikimi odmerki protamina (največ okrog 60 %) (glejte informacije za predpisovanje soli protamina).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, heparinska skupina, oznaka ATC: B01A B05

Inhixa je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamični učinki

Enoksaparin je NMH s povprečno molekulsko maso približno 4.500 daltonov, pri katerem sta antitrombotično in antikoagulantno delovanje standardnega heparina ločena. Aktivna snov je natrijeva sol.

V prečiščenem sistemu *in vitro* ima natrijev enoksaparinat veliko aktivnost anti-Xa (približno 100 i.e./mg) in majhno aktivnost anti-IIa ali antitrombinsko aktivnost (približno 28 i.e./mg), z razmerjem 3,6. Te antikoagulantne učinke posreduje antitrombin III (ATIII); posledica je antitrombotično delovanje pri človeku.

Poleg enoksaparinovega delovanja anti-Xa/IIa so pri zdravih osebah, bolnikih in v nekliničnih modelih ugotovili še dodatne antitrombotične in protivnetne lastnosti enoksaparina.

Mednje spada od ATIII odvisno zavrtje drugih koagulacijskih faktorjev, npr. faktorja VIIa, indukcija sproščanja endogenega zaviralca poti tkivnega faktorja (TFPI – *Tissue Factor Pathway Inhibitor*) in zmanjšano sproščanje von Willebrandovega faktorja (vWF) iz žilnega endotelija v krvni obtok. Znano je, da ti faktorji pripomorejo k celotnemu antitrombotičnemu učinku natrijevega enoksaparinata.

Če je natrijev enoksaparinat uporabljen za profilaktično zdravljenje, nima pomembnega vpliva na aPTČ.

Če je uporabljen za kurativno zdravljenje, se lahko aPTČ ob vrhu aktivnosti podaljša na 1,5- do 2,2-kratni kontrolni čas.

Klinična učinkovitost in varnost

Preprečevanje venske tromboembolične bolezni, povezane z operacijami

Podaljšana profilaksa VTE po ortopedskih operacijah

V dvojno slepi študiji podaljšane profilakse pri bolnikih z operativno zamenjavo kolka so 179 bolnikov brez venske tromboembolične bolezni, ki so bili med hospitalizacijo uvidoma zdravljeni z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano, po odpustu za 3 tedne randomizirali na shemo z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan (n = 90) ali na placebo (n = 89). Incidenca GVT je bila med podaljšano profilakso z natrijevim enoksaparinatom značilno manjša kot s placebom in zabeležili niso nobenega primera PE. Ugotovili niso tudi nobene večje krvavitve.

Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Placebo enkrat na dan subkutano n (%)
Vsi zdravljeni bolniki s podaljšano profilakso	90 (100)	89 (100)
Vse VTE (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Vse GVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalne GVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,008

[#]Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,537

V drugi dvojno slepi študiji so 262 bolnikov brez venske tromboembolične bolezni in z operativno zamenjavo kolka, ki so bili med hospitalizacijo uvidoma zdravljeni z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano, po odpustu za 3 tedne randomizirali na shemo z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan (n = 131) ali na placebo (n = 131). Podobno kot v prvi študiji je bila incidenca VTE med podaljšano profilakso značilno manjša z natrijevim enoksaparinatom kot s placebom, in sicer tako za vse VTE (natrijev enoksaparinat 21 [16 %] in placebo 45 [34,4 %], p = 0,001) kot za GVT (natrijev enoksaparinat 8 [6,1 %] in placebo 28 [21,4 %], p = 0,001). Med natrijevim enoksaparinatom in placebom niso ugotovili razlik v večjih krvavitvah.

Podaljšana profilaksa GVT po onkoloških operacijah

Dvojno slepo multicentrično preskušanje je primerjalo štiritedensko in enotedensko shemo profilakse z natrijevim enoksaparinatom glede varnosti in učinkovitosti pri 332 bolnikih, ki so imeli opravljeno elektivno operacijo zaradi raka v trebuhu ali medeničnem predelu. Bolniki so prejeli natrijev enoksaparinat (4.000 i.e. (40 mg) subkutano) na dan od 6 do 10 dni, potem pa so bili randomizirani na prejetje natrijevega enoksaparinata ali placeba za nadaljnjih 21 dni. Med 25. in 31. dnem je bila opravljena obojestranska venografija; v primeru pojava simptomov venske tromboembolije pa je bila lahko opravljena že prej. Bolnike so spremljali tri mesece. Štiritedenska profilaksa z natrijevim enoksaparinatom po operaciji raka v trebuhu ali medeničnem predelu je v primerjavi z enotedensko profilakso z natrijevim enoksaparinatom značilno zmanjšala incidenco venografsko dokazane tromboze. Delež venskih tromboembolij na koncu dvojno slepe faze sta bila 12,0 % (n = 20) v skupini s placebom in 4,8 % (n = 8) v skupini z natrijevim enoksaparinatom, $p = 0,02$. Ta razlika se je ohranila tudi po treh mesecih [13,8 % v primerjavi s 5,5 % (n = 23 v primerjavi z 9), $p = 0,01$]. Med dvojno slepim obdobjem študije in med obdobjem spremljanja ni bilo razlik v deležih krvavitev ali drugih zapletov.

Profilaksa venske tromboembolične bolezni pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo, zaradi katere je mogoče pričakovati omejeno mobilnost

V dvojno slepi, multicentrični študiji vzporednih skupin so natrijev enoksaparinat v odmerkih 2.000 i.e. (20 mg) ali 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano primerjali s placebom za profilakso GVT pri nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo med akutno boleznijo (opredeljeno kot prehojena razdalja < 10 metrov ≤ 3 dni). Študija je vključila bolnike s srčnim popuščanjem (razred III ali IV po NYHA), akutno dihalno odpovedjo ali zapleteno kronično respiratorno insuficienco oz. akutno okužbo ali akutno revmatično boleznijo, če so imeli vsaj en dejavnik tveganja za VTE (starost ≥ 75 let, rak, predhodna VTE, debelost, varikozne vene, hormonsko zdravljenje, kronično srčno popuščanje ali kronična dihalna odpoved).

Skupno sta bila v študijo vključena 1.102 bolnika in 1.073 bolnikov je bilo zdravljenih. Zdravljenje se je nadaljevalo od 6 do 14 dni (mediano trajanje 7 dni). Natrijev enoksaparinat v odmerku 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano je zmanjšal incidenco VTE značilno bolj kot placebo. Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 2.000 i.e. (20 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Natrijev enoksaparinat 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Placebo n (%)
Vsi zdravljeni nekirurški bolniki med akutno boleznijo	287 (100)	291(100)	288 (100)
Vse VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Vse GVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalne GVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venski tromboembolični dogodki; obsegali so GVT, PE in smrt, za katero je bilo ocenjeno, da je posledica tromboembolije

* Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,0002

Približno 3 mesece po vključitvi je ostala incidenca VTE v terapevtski skupini s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata značilno manjša kot v skupini s placebom.

Pojavljanje vseh krvavitev je bilo v skupini s placebom 8,6 %, v skupini z 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata 11,7 % in v skupini s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata 12,6 %, večjih krvavitev pa v prvi 1,1 %, v drugi 0,3 % in v tretji 1,7 %.

Zdravljenje GVT s PE ali brez nje

V multicentrični študiji vzporednih skupin so 900 bolnikov z akutno GVT spodnje okončine, s PE ali brez nje, randomizirali na bolnišnično zdravljenje (i) z natrijevim enoksaparinatom 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano, (ii) z natrijevim enoksaparinatom 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur subkutano ali (iii) z intravenskim bolusom heparina (5.000 i.e.), ki mu je sledilo stalno infundiranje (uporabljeno tako, da je bil dosežen aPTČ od 55 do 85 sekund). Skupno je bilo v študiji randomiziranih 900 bolnikov in vsi so bili zdravljeni. Vsi bolniki so prejeli tudi natrijev varfarin (odmerek prilagojen protrombinskemu času, tako da je bilo doseženo INR od 2,0 do 3,0), z začetkom v 72 urah po uvedbi natrijevega enoksaparinata ali običajnega heparinskega zdravljenja in z nadaljevanjem 90 dni. Natrijev enoksaparinat ali običajno heparinsko zdravljenje so uporabljali najmanj 5 dni in dokler ni bilo doseženo ciljno INR natrijevega varfarinata. Obe shemi z natrijevim enoksaparinatom sta bili enakovredni običajnemu heparinskemu zdravljenju, kar zadeva zmanjšanje tveganja za ponovno vensko tromboembolijo (GVT in/ali PE). Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano n (%)	Natrijev enoksaparinat 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan subkutano n (%)	Heparin - glede na aPTČ prilagojeno intravensko zdravljenje n (%)
Vsi zdravljeni bolniki z GVT, s PE ali brez nje	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Vse VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Samo GVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalne GVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venski tromboembolični dogodek (GVT in/ali PE)

* 95-odstotna intervala zaupanja za razliko med zdravljenji za vse VTE sta bila:

- natrijev enoksaparinat enkrat na dan v primerjavi s heparinom (-3,0 do 3,5)
- natrijev enoksaparinat na 12 ur v primerjavi s heparinom (-4,2 do 1,7).

Večjih krvavitev je bilo v skupini s 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) natrijevega enoksaparinata enkrat na dan 1,7 %, v skupini s 100 i.e./kg (1 mg/kg) natrijevega enoksaparinata dvakrat na dan 1,3 % in v skupini s heparinom 2,1 %.

Podaljšano zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njenega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom

V kliničnih preskušanjih z omejenim številom bolnikov je bil delež ponovitve VTE pri bolnikih, zdravljenih z enoksaparinom enkrat ali dvakrat na dan v obdobju 3 do 6 mesecev, primerljiv z deležem pri bolnikih, zdravljenih z varfarinom.

Učinkovitost v realnih življenjskih okoliščinah je bila ocenjena pri 4451 bolnikih s simptomatsko VTE in aktivnim rakom iz večnacionalnega registra bolnikov z VTE in drugimi vrstami tromboze (RIETE). 3526

bolnikov je prejemalo enoksaparin subkutano v obdobju do 6 mesecev, 925 bolnikov pa je prejemalo tinzaparin ali dalteparin subkutano. Od 3526 bolnikov, ki so bili zdravljeni z enoksaparinom, je 891 bolnikov prejelo začetno zdravljenje z odmerkom 1,5 mg/kg enkrat na dan in podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev (enkrat na dan, samostojno), 1854 bolnikov je prejelo začetni odmerek 1,0 mg/kg dvakrat na dan in podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev (dvakrat na dan, samostojno), 687 bolnikov pa je prejelo začetno zdravljenje z odmerkom 1,0 mg/kg dvakrat na dan in nato odmerek 1,5 mg/kg enkrat na dan (dvakrat na dan-enkrat na dan) kot tudi podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev. Do trenutka spremembe sheme uporabe, je povprečno zdravljenje trajalo 17 dni, mediano zdravljenje pa 8 dni. Občutnih razlik glede deleža ponovitve VTE med dvema skupinama ni bilo (glejte preglednico), enoksaparin pa je ustrezal vnaprej določenemu kriteriju za neinferiornost 1,5 (HR prilagojen glede na ustrezne spremenljivke 0,817, 95-odstotni interval zaupanja: 0,499-1,336). Statistika med dvema skupinama ni pokazala občutnih razlik v relativnem tveganju za večje (smrtonosne in nesmrtonosne) krvavitve in za vse vzroke smrti (glejte preglednico).

Preglednica. Izidi varnosti in učinkovitosti iz študije RIETECAT

Izid	Enoksaparin n = 3526	Drugi NMH n = 925	Prilagojena razmerja ogroženosti za enoksaparin/ostale NMH [95-odstotni interval zaupanja]
Ponovitev VTE	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Večja krvavitev	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Manjša krvavitev	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Splošno število smrti	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

Pregled izidov po shemah zdravljenja iz študije RIETECAT, opravljene pri bolnikih, ki so zaključili 6-mesečno zdravljenje, je na voljo spodaj:

Preglednica. 6-mesečni izidi pri bolnikih, ki so zaključili 6-mesečno zdravljenje, po shemah zdravljenja

Izid N (%) (95-odstotni interval zaupanja)	Enoksaparin, vse sheme	Enoksaparin, vse sheme					NMH, dovoljeni v EU
		Enoksaparin, enkrat na dan	Enoksaparin, dvakrat na dan	Enoksaparin, dvakrat do enkrat na dan	Enoksaparin, enkrat do dvakrat na dan	Enoksaparin, več kot en prehod	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Ponovitev VTE	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 %)
Večja krvavitev (smrtonosna in nesmrtonosna)	111 (7,8 %) (6,4 % - 9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 % - 9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 % - 12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 % - 7,3 %)	1 (7,1 %) (0 % - 22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5 % - 27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 % - 6,1 %)

Manjše klinično pomembne krvavitve	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 %)
Vsi vzroki smrti	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 %)
Smrtna pljučna embolija ali smrt zaradi krvavitve	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 %)
* Vsi podatki s 95-odstotnim intervalom zaupanja							

Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST

V veliki multicentrični študiji so 3.171 bolnikov, vključenih v akutni fazi nestabilne angine pectoris ali miokardnega infarkta brez zobca Q, randomizirali na prejemanje natrijevega enoksaparinata 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur ali nefrakcioniranega heparina intravensko s prilagoditvijo glede na aPTČ. V obeh skupinah so bolniki prejeli tudi 100 do 325 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan. Bolniki so se morali zdraviti v bolnišnici najmanj 2 dni in največ 8 dni, dokler se klinično stanje ni stabiliziralo, ni bila izvedena revaskularizacija ali bolnik ni bil odpuščen iz bolnišnice. Bolnike so morali spremljati do 30 dni. Natrijev enoksaparinat je v primerjavi s heparinom značilno zmanjšal skupno incidenco angine pectoris, miokardnega infarkta in smrti, z zmanjšanjem z 19,8 na 16,6 % (relativno zmanjšanje za 16,2 %) 14. dan. To zmanjšanje skupne incidence se je ohranilo po 30 dneh (s 23,3 na 19,8 %, relativno zmanjšanje tveganja 15 %).

Značilnih razlik glede večjih krvavitev ni bilo, čeprav so bile krvavitve na mestu subkutane injekcije pogostejše.

Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST

V veliki multicentrični študiji so 20.479 bolnikov s STEMI, primernih za fibrinolitичno zdravljenje, za 48 ur randomizirali ali na natrijev enoksaparinat v enkratnem intravenskem bolusu 3.000 i.e. (30 mg) ter 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano, čemur je sledilo subkutano injiciranje 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur ali na nefrakcionirani heparin intravensko glede na aPTČ. Vsi bolniki so poleg tega vsaj 30 dni dobivali tudi acetilsalicilno kislino. Odmerjanje natrijevega enoksaparinata je bilo prilagojeno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in starejših bolnikih, starih vsaj 75 let. Subkutane injekcije natrijevega enoksaparinata so dobivali do odpusta iz bolnišnice ali največ osem dni (kar od tega je bilo prej).

4.716 bolnikom so naredili perkutano koronarno intervencijo in dobili so antitrombotično podporo s slepljenim zdravilom preskušanju. Zato je morala biti za bolnike na natrijevem enoksaparinnatu PKI narejena na natrijevem enoksaparinnatu (brez menjave) in po shemi, oblikovani v predhodnih študijah – tj. brez dodatnega odmerjanja, če je bila zadnja subkutana uporaba manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, in intravenski bolus 30 i.e./kg (0,3 mg/kg) natrijevega enoksaparinata, če je bila zadnja subkutana uporaba več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Natrijev enoksaparinat je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom značilno zmanjšal incidenco primarnega opazovanega dogodka, sestavljenega dogodka smrti zaradi katerega koli vzroka ali ponovnega miokardnega infarkta v prvih 30 dneh po randomizaciji [9,9 odstotka v skupini z natrijevim enoksaparinnatom in 12,0 odstotkov v skupini z nefrakcioniranim heparinom] s 17-odstotnim relativnim zmanjšanjem tveganja ($p < 0,001$).

Koristi zdravljenja z natrijevim enoksaparinnatom, ki so se kazale s številnimi izidi učinkovitosti, so se pojavile po 48 urah: ob tem času je bilo relativno tveganje za ponovni miokardni infarkt 35 odstotkov manjše kot z nefrakcioniranim heparinom ($p < 0,001$).

Ugodni učinek natrijevega enoksaparinata na primarni opazovani dogodek je bil konsistenten po vseh ključnih podskupinah, vključno s starostjo, spolom, mestom infarkta, anamnezo sladkorne bolezni, anamnezo predhodnega miokardnega infarkta, vrsto uporabljenega fibrinolitika in časom do zdravljenja z zdravilom v preskušanju.

Natrijev enoksaparinat je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom pokazal značilno terapevtsko korist pri bolnikih, ki so imeli perkutano koronarno intervencijo v 30 dneh po randomizaciji (23-odstotno relativno zmanjšanje tveganja) ali so bili zdravljeni konzervativno (15-odstotno relativno zmanjšanje tveganja, $p = 0,27$ za interakcijo).

Delež sestavljenega opazovanega dogodka smrti, ponovnega miokardnega infarkta ali intrakranialne krvavitve (mera neto klinične koristi) v 30 dneh je bil v skupini z natrijevim enoksaparinatom značilno manjši (10,1 %) kot v skupini s heparinom (12,2 %) ($p < 0,0001$), kar pomeni 17 % relativno zmanjšanje tveganja v korist zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom.

Incidenca večjih krvavitev je bila po 30 dneh v skupini z natrijevim enoksaparinatom značilno večja (2,1 %, $p < 0,0001$) kot v skupini s heparinom (1,4 %). Incidenca gastrointestinalnih krvavitev je bila v skupini z natrijevim enoksaparinatom večja (0,5 %) kot v skupini s heparinom (0,1 %), incidenca intrakranialnih krvavitev pa je bila v obeh skupinah podobna (0,8 % z natrijevim enoksaparinatom in 0,7 % s heparinom). Ugodni učinek natrijevega enoksaparinata na primarni opazovani dogodek, ugotovljen v prvih 30 dneh, se je ohranil med 12-mesečnim obdobjem spremljanja.

Okvara jeter

Glede na podatke iz literature je uporaba 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh B-C) varna in učinkovita za preprečevanje portalne venske tromboze. Zavedati pa se je treba, da imajo v literaturi objavljene študije lahko svoje omejitve. Pri bolnikih z okvaro jeter je potrebna previdnost, ker imajo ti bolniki večjo možnost za krvavitve (glejte poglavje 4.4), pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh A, B in C) pa niso izvedli formalnih študij za ugotavljanje odmerka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne značilnosti

Farmakokinetične parametre natrijevega enoksaparinata so raziskali predvsem, kar zadeva časovni potek plazemske aktivnosti anti-Xa, pa tudi aktivnosti anti-IIa, in sicer v priporočenih razponih odmerkov po enkratni in ponavljajoči se subkutani uporabi ter po enkratni intravenski uporabi. Farmakokinetična aktivnost anti-Xa in anti-IIa je bila kvantitativno določena z validiranimi amidolitičnimi metodami.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost natrijevega enoksaparinata po subkutani injekciji je na podlagi aktivnosti anti-Xa skoraj 100 %.

Uporabiti je mogoče različne odmerke in oblike ter odmerne sheme.

Povprečna največja aktivnost anti-Xa v plazmi se pojavi od 3 do 5 ur po subkutanem injiciranju in doseže po enkratni subkutani uporabi 2.000 i.e. (20 mg) približno 0,2 anti-Xa i.e./ml, po 4.000 i.e. (40 mg) približno 0,4 anti-Xa i.e./ml, po 100 i.e./kg (1 mg/kg) približno 1,0 anti-Xa i.e./ml in po 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) približno 1,3 anti-Xa i.e./ml.

Intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg), ki mu je takoj sledila subkutana uporaba 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur, je dosegel uvodno največjo raven aktivnosti anti-Xa 1,16 i.e./ml ($n = 16$) in povprečno izpostavljenost, ki je ustrezala 88 % tiste v stanju dinamičnega ravnovesja. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo drugi dan zdravljenja.

Po ponavljajoči se subkutani uporabi 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan in 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan pri zdravih prostovoljcih je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo 2. dan, povprečno razmerje izpostavljenosti pa je približno 15 % večje kot po enkratnem odmerku. Po ponavljajoči se subkutani uporabi 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo od 3. do 4. dne. Povprečna izpostavljenost je približno 65 % večja kot po enkratnem odmerku, povprečna največja raven aktivnosti anti-Xa je približno 1,2 i.e./ml in povprečna najmanjša raven okoli 0,52 i.e./ml.

Injicirana količina in koncentracija odmerka v razponu od 100 do 200 mg/ml pri zdravih prostovoljcih ne vplivata na farmakokinetične parametre.

Kaže, da je farmakokinetika natrijevega enoksaparinata v priporočenem območju odmerka linearna. Intraindividualna in interindividualna variabilnost sta majhni. Po ponavljajoči se subkutani uporabi se zdravilo ne kopiči.

Plazemska aktivnost anti-IIa je po subkutani uporabi približno desetkrat manjša kot aktivnost anti-Xa. Povprečna največja raven aktivnosti anti-IIa se pojavi približno 3 do 4 ure po subkutanim injiciranjem in doseže po večkratni uporabi 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan 0,13 i.e./ml in po uporabi 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan 0,19 i.e./ml.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata je približno 4,3 litra in je podoben volumnu krvi.

Biotransformacija

Natrijev enoksaparinat se presnovi predvsem v jetrih z desulfuracijo in/ali depolimerizacijo v vrste z manjšo molekulsko maso in veliko manjšo biološko močjo.

Izločanje

Natrijev enoksaparinat je snov z majhnim očistkom; povprečni očistek anti-Xa iz plazme po 6-urni intravenski infuziji 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) je 0,74 l/h.

Kaže, da je odstranjevanje enofazno; razpolovni čas je od 5 ur po uporabi enkratnega subkutanega odmerka do približno 7 ur po ponavljajočem se odmerjanju.

Ledvični očistek aktivnih fragmentov predstavlja okrog 10 % uporabljenega odmerka, celotno ledvično izločanje aktivnih in neaktivnih fragmentov pa 40 % odmerka.

Posebne populacije bolnikov

Starejše osebe

Na podlagi rezultatov analize populacijske farmakokinetike se kinetični profil natrijevega enoksaparinata pri starejših preiskovancih ne razlikuje od tistega pri mlajših, če je delovanje ledvic normalno. Ker pa je znano, da se delovanje ledvic s starostjo zmanjšuje, je odstranjevanje natrijevega enoksaparinata pri starejših bolnikih lahko upočasnjeno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

V raziskavi bolnikov z napredovalo cirozo, zdravljenih s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata enkrat na dan, je bila hujša okvara jeter (ocenjena s kategorijami po Child-Pughu) povezana z zmanjšanjem največje aktivnosti anti-Xa. To zmanjšanje so pripisali predvsem zmanjšanju ravni ATIII zaradi zmanjšane sinteze ATIII pri bolnikih z okvaro jeter.

Okvara ledvic

V stanju dinamičnega ravnovesja so ugotovili linearno povezanost med plazemskim očistkom anti-Xa in očistkom kreatinina, kar kaže na zmanjšan očistek natrijevega enoksaparinata pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic. Izpostavljenost anti-Xa, kot jo kaže AUC, je po ponavljajoči se subkutani uporabi odmerkov 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan pri blagi (očistek kreatinina 50-80 ml/min) in zmerni (očistek kreatinina 30-50 ml/min) okvari ledvic malenkostno povečana. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je AUC v stanju dinamičnega ravnovesja bistveno večja, povprečno za 65 % po večkratni subkutani uporabi odmerkov 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Hemodializa

Farmakokinetika natrijevega enoksaparinata je bila po enkratnih intravenskih odmerkih 25 i.e., 50 i.e. ali 100 i.e./kg (0,25, 0,50 ali 1,0 mg/kg) podobna kot v kontrolni populaciji, toda AUC je bila dvakrat večja kot v kontrolni populaciji.

Telesna masa

Po večkratni subkutani uporabi 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan je povprečna AUC aktivnosti anti-Xa v stanju dinamičnega ravnovesja pri debelih zdravih prostovoljcih (ITM 30-48 kg/m²) malenkostno večja kot pri nedebljih kontrolnih osebah, največja raven aktivnosti anti-Xa v plazmi pa ni povečana. Pri debelih osebah je za telesno maso korigirani očistek po subkutani uporabi manjši.

Če so uporabili odmerjanje, ki ni bilo korigirano za telesno maso, so po enkratnem subkutanem odmerku 4.000 i.e. (40 mg) ugotovili izpostavljenost anti-Xa, ki je bila pri ženskah z majhno telesno maso (< 45 kg) 52 % večja in pri moških z majhno telesno maso (< 57 kg) 27 % večja kot pri kontrolnih osebah z normalno telesno maso (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Med sočasno uporabljenim natrijevim enoksaparinatom in trombolitiki niso opazili farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Poleg antikoagulantnega učinka natrijevega enoksaparinata niso ugotovili znakov neželenih učinkov ne v 13-tedenski študiji toksičnosti subkutane uporabe 15 mg/kg/dan pri podganah in psih ne v 26-tedenskih študiji toksičnosti subkutane in intravenske uporabe 10 mg/kg/dan pri podganah in opicah.

Natrijev enoksaparinat v testiranjih *in vitro* (vključno z Amesovim testom in testom naprednih mutacij na mišjih limfomskih celicah) ni pokazal mutagenosti; prav tako na podlagi *in vitro* testa kromosomskih aberacij človeških limfocitov ter *in vitro* testa kromosomskih aberacij na podganjem kostnem mozgu ni pokazal klastogenosti.

Študije odmerkov do 30 mg/kg/dan natrijevega enoksaparinata, izvedene pri brejih podganah in kuncih, niso pokazale teratogenih učinkov ali fetotoksičnosti. Ugotovljeno je bilo, da natrijev enoksaparinat v subkutanih odmerkih do 20 mg/kg/dan ne vpliva na plodnost ali sposobnost razmnoževanja podganjih samcev in samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Benzilalkohol

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Subkutano injiciranje

Zdravilo Inhixa se ne sme mešati z drugimi zdravili.

Intravensko (bolusno) injiciranje – (samo za indikacijo akutni STEMI)

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

Po prvem odprtju

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 28 dni pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega stališča, lahko zdravilo po odprtju shranjujete največ 28 dni pod temperaturo 25 °C. Drugi čas in pogoji shranjevanja so odgovornost uporabnika.

Po razredčitvi z 9 mg/ml raztopino natrijevega klorida (0,9 %) za injiciranje ali 5 % raztopino glukoze za injekcije.

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 8 ur pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega stališča, razen če metoda redčenja ne izključuje tveganja mikrobne kontaminacije, je treba zdravilo porabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

3 ml raztopine v viali iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I, zatesnjeni z gumijasto zaporko igle in belim aluminijasto-plastičnim pokrovčkom v kartonasti škatli.

Pakiranja z 1 vialo, ki vsebuje 3 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Natrijev enoksaparinat lahko varno dajemo z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali 5 % raztopino glukoze v vodi za injiciranje (glejte poglavje 4.2).

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1132/071

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15/09/2016

Datum zadnjega podaljšanja: 26/08/2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Inhixa 50.000 i.e. (500 mg)/ 5 ml raztopina za injiciranje v večodmernem vsebniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 50.000 i.e. aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata (to ustreza 500 mg) v 5,0 ml vode za injekcije.

En ml vsebuje 10.000 i.e. (100 mg) natrijevega enoksaparina.

Natrijev enoksaparinat je biološka snov, dobljena z alkalno depolimerizacijo heparinovega benzilestra, pridobljenega iz črevesne sluznice svinj.

Pomožna snov/pomožne snovi z znanim učinkom

Benzilalkohol (75 mg in 5,0 mL)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Inhixa je indicirano pri odraslih za:

- Profilakso venske trombembolične bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem, zlasti po ortopedskih ali splošnih operacijah, vključno z operacijami zaradi raka.
- Profilakso venske trombembolične bolezni pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo (npr. z akutnim srčnim popuščanjem, respiratorno insuficienco, hudimi okužbami ali revmatskimi boleznimi) in zmanjšano mobilnostjo, ki imajo povečano tveganje za vensko trombembolijo (VTE).
- Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE), razen PE, ki bo verjetno zahtevala trombolitično zdravljenje ali operacijo.
- Podaljšano zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njunega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom.
- Preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.
- Akutni koronarni sindrom:
- Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST (NSTEMI) v kombinaciji s peroralno acetilsalicilno kislino.
- Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST (STEMI), vključno z bolniki, ki bodo zdravljeni konzervativno ali s poznejšo perkutano koronarno intervencijo (PKI).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Profilaksa venske trombembolične bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem

Tveganje za trombembolijo je mogoče pri posameznem bolniku oceniti z validiranim modelom stratifikacije tveganja.

Za bolnike z zmernim tveganjem za trombembolijo je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 2.000 i.e. (20 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji. Dokazano je, da je predoperacijska uvedba (2 uri pred operacijo) 2.000 i.e. natrijevega enoksaparinata (20 mg) pri operacijah z zmernim tveganjem učinkovita in varna. Pri bolnikih z zmernim tveganjem je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nadaljevati vsaj še 7 - 10 dni, ne glede na stanje okrevanja (npr. mobilnost). S profilakso je treba nadaljevati, dokler bolnikova mobilnost ni več bistveno zmanjšana.

- Če ima bolnik veliko tveganje za trombembolijo, je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji; uporaba naj se po možnosti začne 12 ur pred operacijo. Če obstaja potreba po uvedbi profilakse z natrijevim enoksaparinatom več kot 12 ur pred operacijo (npr. bolniki z velikim tveganjem, ki čakajo na odloženo ortopedsko operacijo), je treba zadnjo injekcijo dati najpozneje 12 ur pred operacijo in uporabo znova začeti 12 ur po operaciji.
 - Pri bolnikih z večjo ortopedsko operacijo je priporočljiva podaljšana tromboprofilaksa do 5 tednov.
 - Pri bolnikih z velikim tveganjem za vensko trombembolijo (VTE) s trebušno ali medenično operacijo zaradi raka je priporočljiva podaljšana tromboprofilaksa do 4 tedne.

Profilaksa venske trombembolije pri nekirurških bolnikih

Priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata je 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji. Zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom se predpiše za vsaj 6 do 14 dni, ne glede na stanje okrevanja (npr. mobilnost). Korist zdravljenja, daljšega od 14 dni, ni ugotovljena.

Zdravljenje GVT in PE

Natrijev enoksaparinat je mogoče uporabiti v subkutani injekciji 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan ali v dveh injekcijah po 100 i.e./kg (1 mg/kg) na dan.

Shemo mora zdravnik izbrati na podlagi ocene posameznega bolnika, vključno z ovrednotenjem tveganja za trombembolijo in tveganja za krvavitev. Pri bolnikih brez zapletov, z majhnim tveganjem za ponovitev VTE je priporočljivo uporabiti odmerno shemo 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan. Pri vseh drugih bolnikih, npr. debelih bolnikih, bolnikih s simptomatsko PE, rakom, ponovno VTE ali proksimalno trombozo (vena iliaca), je priporočljivo uporabiti odmerno shemo 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan.

Zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom se predpiše za povprečno 10 dni. Ko je ustrezno, je treba uvesti peroralne antikoagulate (glejte "Prehod med natrijevim enoksaparinatom in peroralnimi antikoagulanti" na koncu poglavja 4.2).

Pri podaljšanem zdravljenju globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanju njenega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom morajo zdravniki previdno oceniti tveganje za trombembolijo in tveganje za krvavitev pri posameznem bolniku.

Priporočeni odmerek je 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan v subkutani injekciji v obdobju 5 do 10 dni, nato pa 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano v obdobju do 6 mesecev. Po 6 mesecih antikoagulantnega zdravljenja je potrebno ponovno oceniti njegove koristi.

Preprečevanje nastanka krvnih strdkov med hemodializo

Priporočeni odmerek je 100 i.e./kg (1 mg/kg) natrijevega enoksaparinata.

Bolnikom, ki imajo veliko tveganje za krvavitev, je treba odmerek zmanjšati na 50 i.e./kg (0,5 mg/kg) v primeru dvojnega žilnega dostopa ali na 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) v primeru enojnega žilnega dostopa.

Med hemodializo je treba natrijev enoksaparinat vbrizgati v arterijsko linijo sistema, in sicer na začetku dializiranja. Učinek tega odmerka po navadi zadošča za 4-urno dializo, a če se pojavijo fibrinski obročki, npr. po dializi, ki je daljša kot po navadi, je mogoče dati dodaten odmerek od 50 do 100 i.e./kg (0,5 do 1 mg/kg).

Podatkov o bolnikih, ki bi uporabljali natrijev enoksaparinat za profilakso ali zdravljenje in med hemodializami, ni.

Akutni koronarni sindrom: Zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI ter zdravljenje akutnega STEMI

- Za zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur v subkutani injekciji, dani v kombinaciji z antiagregacijskim zdravljenjem. Zdravljenje mora trajati vsaj 2 dni, nadaljevati ga je treba do klinične stabilizacije. Običajno traja zdravljenje od 2 do 8 dni.
 - Acetilsalicilna kislina je priporočljiva za vse bolnike brez kontraindikacij, in sicer v začetnem peroralnem polnilnem odmerku od 150 do 300 mg (pri bolnikih, ki še niso prejeli acetilsalicilne kisline) in v vzdrževalnem odmerku od 75 - 325 mg/dan dolgoročno, ne glede na strategijo zdravljenja.
- Za zdravljenje akutnega STEMI je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata enkratno intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg) in 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano, nato pa 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur (največ 10.000 i.e. (100 mg) za vsakega od prvih dveh subkutanih odmerkov). Sočasno je treba uporabiti ustrezno antiagregacijsko zdravljenje, na primer peroralno acetilsalicilno kislino (od 75 do 325 mg enkrat na dan), če ni kontraindicirano. Priporočeno trajanje zdravljenja je 8 dni ali do odpusta iz bolnišnice, kar od tega je prej. Kadar je natrijev enoksaparinat uporabljen s trombolitikom (specifičnim ali nespecifičnim za fibrin), ga je treba dati v obdobju od 15 minut pred do 30 minut po začetku fibrinolitičnega zdravljenja.
 - Za odmerke pri bolnikih, starih ≥ 75 let, glejte odstavek "Starejše osebe".
 - Če je bil pri bolnikih, zdravljenih s PKI, zadnji subkutani odmerek natrijevega enoksaparinata uporabljen manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, dodatno dajanje ni potrebno. Če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem, je treba dati intravenski bolus 30 i.e./kg (0,3 mg/kg) natrijevega enoksaparinata.

Posebne populacije bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega enoksaparinata pri pediatrični populaciji nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejše osebe

Starejšim bolnikom odmerka ni treba zmanjšati za nobeno indikacijo razen za STEMI; izjema so bolniki, ki imajo okvarjeno delovanje ledvic (glejte spodnji odstavek "Okvara ledvic" in poglavje 4.4).

Za zdravljenje akutnega STEMI pri starejših bolnikih, starih ≥ 75 let, se ne sme uporabiti začetnega intravenskega bolusa. Odmerjanje začnite s 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) subkutano na 12 ur (največ 7.500 i.e. (75 mg) za vsakega od prvih dveh subkutanih odmerkov, nato pa 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) subkutano za preostale odmerke). Za odmerke pri starejših bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic glejte spodaj "Okvara ledvic" in poglavje 4.4.

Okvara jeter

Podatkov o bolnikih z okvaro jeter je malo (glejte poglavji 5.1 in 5.2), zato je pri takšnih bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Huda okvara ledvic

Natrijev enoksaparinat ni priporočljiv za bolnike s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), ker za to populacijo ni dovolj podatkov o drugih uporabah razen za preprečevanje nastanka krvnih strdkov pri zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Preglednica za odmerke pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15-30 ml/min):

Indikacija	Odmerna shema
Profilaksa venske trombembolične bolezni	2.000 i.e. (20 mg) subkutano enkrat na dan
Zdravljenje GVT in PE	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Zdravljenje akutnega STEMI (bolniki, mlajši od 75 let)	1 x intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg) in obenem 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano, nato 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano na 24 ur
Zdravljenje akutnega STEMI (bolniki, starejši od 75 let)	Brez začetnega intravenskega bolusa 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano, nato 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano na 24 ur

Priporočene prilagoditve odmerkov ne veljajo, če je indikacija hemodializa.

- Zmerna in blaga okvara ledvic

Čeprav pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina 30-50 ml/min) ali blago (očistek kreatinina 50-80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi, je priporočljivo natančno klinično spremljanje.

Večodmerna viala Inhixa vsebuje benzilalkohol in se ga ne sme uporabljati pri novorojenčkih in prezgodaj rojenih novorojenčkih (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Zdravilo Inhixa ni indicirano za intramuskularno uporabo in ga ne smete dajati po tej poti.

Za profilakso venske trombembolične bolezni po operaciji, za zdravljenje GVT in PE, za podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom, ter za zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI je treba natrijev enoksaparinat injicirati subkutano.

- Zdravljenje akutnega STEMI je treba začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.
- Za preprečevanje nastanka strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo se daje skozi arterijsko linijo v dializni obtok.

Pri uporabi večodmernih vial je za odvzem ustrezne količine zdravila priporočljivo uporabiti tuberkulinsko ali drugo enakovredno brizgo.

Postopek subkutanega injiciranja

Zaželeno je, da bolnik med injiciranjem leži. Natrijev enoksaparinat se daje z globoko SC injekcijo.

Pri uporabi napolnjene injekcijske brizge iz nje pred injiciranjem ne smete poskušati odstraniti zračnega mehurčka, da ne pride do izgube zdravila. Če potrebna količina zdravila za injiciranje zahteva prilagoditev glede na bolnikovo telesno maso, je treba uporabiti graduirano napolnjeno injekcijsko brizgo, s katero boste potrebno količino dosegli tako, da boste pred injiciranjem zavrgli odvečno količino. V nekaterih primerih zaradi graduacije na brizgi ni mogoče nastaviti točnega odmerka; v takšnem primeru je treba količino zaokrožiti na najbližjo graduacijo.

Injicirati je treba izmenjaje v levi in desni anterolateralni ali posterolateralni del trebušne stene.

Celotno dolžino igle navpično zabodite v kožno gubo, ki jo nežno držite med palcem in kazalcem. Kožne gube ne smete izpustiti, dokler injiciranje ni končano. Mesta injiciranja po injiciranju ne drgnite.

Intravensko (bolusno) injiciranje (samo za indikacijo akutni STEMI)

Zdravljenje akutnega STEMI je treba začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.

Za intravensko injiciranje je mogoče uporabiti ali večodmerno vialo ali napolnjeno injekcijsko brizgo. Natrijev enoksaparinat je treba dati po intravenski liniji. Ne smete ga mešati ali uporabiti sočasno z drugimi zdravili. Da boste preprečili možno mešanje natrijevega enoksaparinata z drugimi zdravili, morate intravenski dostop sprati z zadostno količino 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali raztopine 5 % glukoze v vodi za injiciranje, in sicer pred dajanjem intravenskega bolusa natrijevega enoksaparinata in po njem, da boste nastavek očistili zdravila. Natrijev enoksaparinat lahko varno daste z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje ali 5 % glukozo v vodi za injekcije.

Začetni bolus 3.000 i.e. (30 mg)

Za injiciranje začetnega bolusa 3.000 i.e. (30 mg) natrijevega enoksaparinata z graduirano napolnjeno injekcijsko brizgo je treba iztisniti odvečno količino, tako da bo v brizgi ostalo le 3.000 i.e. (30 mg). Odmerek 3.000 i.e. (30 mg) lahko potem neposredno injicirate v intravensko linijo.

Dodaten bolus za PKI, če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem

Bolniki, zdravljeni s PKI, morajo dobiti dodaten intravenski odmerek 30 i.e./kg (0,3 mg/kg), če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Da bi zagotovili točnost majhnih injiciranih količin, je zdravilo priporočljivo razredčiti na 300 i.e./ml (3 mg/ml).

Za pripravo raztopine 300 i.e./ml (3 mg/ml) z uporabo napolnjene injekcijske brizge s 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata je priporočljivo uporabiti 50-ml infuzijsko vrečko (tj. z uporabo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje ali 5 % raztopine glukoze v vodi za injekcije) takole: Iz infuzijske vrečke z brizgo odvezmite 30 ml raztopine in jo zavržite. Injicirajte celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge s 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata v 20 ml, ki so preostali v vrečki. Vsebinsko vrečke nežno premešajte. Z brizgo, s katero boste zdravilo injicirali v intravensko linijo, odvezmite iz vrečke potrebno količino razredčene raztopine.

Ko je razredčenje končano, lahko količino, ki jo je treba injicirati, izračunate po formuli [količina razredčene raztopine (ml) = bolnikova telesna masa (kg) x 0,1], ali uporabite spodnjo preglednico. Raztopino je priporočljivo pripraviti tik pred uporabo.

Količina, ki jo je treba injicirati v intravensko linijo po dokončanem razredčenju na koncentracijo 300 i.e. (3 mg)/ml.

Telesna masa	Potrebni odmerek: 30 i.e./kg (0,3 mg/kg)		Količina, ki jo je treba injicirati, če je razredčenje opravljeno na končno koncentracijo 300 i.e. (3 mg) / ml
[kg]	i.e.	[mg]	[ml]
45	1.350	13,5	4,5
50	1.500	15	5
55	1.650	16,5	5,5
60	1.800	18	6
65	1.950	19,5	6,5
70	2.100	21	7
75	2.250	22,5	7,5
80	2.400	24	8
85	2.550	25,5	8,5
90	2.700	27	9
95	2.850	28,5	9,5
100	3.000	30	10
105	3.150	31,5	10,5
110	3.300	33	11
115	3.450	34,5	11,5
120	3.600	36	12
125	3.750	37,5	12,5
130	3.900	39	13
135	4.050	40,5	13,5
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

Injiciranje v arterijsko linijo

Skozi arterijsko linijo se zdravilo v dializni obtok aplicira za preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in peroralnimi antikoagulantmi

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in antagonisti vitamina K (VKA – Vitamin K Antagonists)

Za nadzor nad učinkom VKA je treba poostriti klinični nadzor in laboratorijske preiskave (protrombinski čas, izražen kot internacionalno normalizirano razmerje [INR]).

Ker je potreben določen čas, preden VKA doseže svoj največji učinek, je treba uporabo natrijevega enoksaparinata nadaljevati v stalnem odmerku, dokler je potrebno, da bi vrednost INR v dveh zaporednih testiranjih ohranili znotraj želenega terapevtskega območja za konkretno indikacijo. Bolnikom, ki trenutno prejemajo VKA, je treba VKA ukiniti in jim prvi odmerek natrijevega enoksaparinata dati, ko se vrednost INR zniža pod terapevtsko območje.

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in neposrednimi peroralnimi antikoagulantmi (DOAC – Direct Oral Anticoagulants)

Bolnikom, ki trenutno prejemajo natrijev enoksaparinat, slednjega ukinite in uvedite DOAC od 0 do 2 uri pred časom, ko bi bil na vrsti naslednji redni odmerek natrijevega enoksaparinata (v skladu z navodili za uporabo DOAC).

Bolnikom, ki trenutno prejemajo DOAC, je treba dati prvi odmerek natrijevega enoksaparinata ob času, ko bi bil na vrsti naslednji odmerek DOAC.

Uporaba v primeru spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulantno zdravljenje v okviru epiduralne ali spinalne anestezije/analgezije ali lumbalne punkcije, je zaradi tveganja za nevraksialne hematome priporočljiv skrben nevrološki nadzor (glejte poglavje 4.4).

- V odmerkih, ki se uporabljajo za profilakso

Med zadnjo injekcijo natrijevega enoksaparinata v profilaktičnih odmerkih in vstavitvijo igle ali katetra mora miniti vsaj 12 ur brez punkcij.

V primeru kontinuiranih tehnik je potreben podoben odlog vsaj 12 ur pred odstranitvijo katetra.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min pride v poštev podvojitev časa do punkcije/namestitve ali odstranitve katetra na vsaj 24 ur.

Dvourni predoperacijski uvedba 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata ni združljiva z nevraksialno anestezijo.

- V odmerkih, ki se uporabljajo za zdravljenje

Med zadnjo injekcijo natrijevega enoksaparinata v kurativnih odmerkih in vstavitvijo igle ali katetra mora miniti vsaj 24 ur brez punkcij (glejte tudi poglavje 4.3).

V primeru kontinuiranih tehnik je potreben podoben odlog 24 ur pred odstranitvijo katetra.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min pride v poštev podvojitev časa do punkcije/namestitve ali odstranitve katetra na vsaj 48 ur.

Bolniki, ki prejemajo odmerke dvakrat na dan (tj. 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) dvakrat na dan ali 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan), morajo izpustiti drugi odmerek natrijevega enoksaparinata, da se zagotovi zadosten presledek med namestitvijo ali odstranitvijo katetra.

Ob teh časih so koncentracije anti-Xa še zaznavne in takšni odlogi niso zagotovilo, da se ne bo pojavil nevraksialni hematoma.

Prav tako ne uporabljajte natrijevega enoksaparinata, dokler ne minejo vsaj 4 ure po spinalni/epiduralni punkciji ali odstranitvi katetra. Odlog mora temeljiti na oceni koristi in tveganja, ki vključuje tako tveganje za trombozo kot tveganje za krvavitev, upošteva poseg in bolnikove dejavnike tveganja.

4.3 Kontraindikacije

Natrijev enoksaparinat je kontraindiciran pri bolnikih s:

- Preobčutljivostjo za natrijev enoksaparinat, heparin ali njegove derivate, vključno z nizkomolekularnimi heparini (NMH), benzilalkohol ali katero koli drugo pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Anamnezo imunske, s heparinom izzvane trombocitopenije (HIT) v zadnjih 100 dneh ali prisotnost protiteles v obtoku (glejte tudi poglavje 4.4).

- Aktivno, klinično pomembno krvavitvijo in stanji, povezanimi z velikim tveganjem za krvavitev, vključno z nedavno hemoragično možgansko kapjo, gastrointestinalno razjedo, prisotnostjo maligne novotvorbe z velikim tveganjem za krvavitev, nedavno operacijo na možganih, hrbtnem mozgu ali očeh, znanimi varicami požiralnika ali sumom nanje, arteriovenskimi malformacijami, žilnimi anevrizmami ali pomembnimi intraspinalnimi ali intracerebralnimi žilnimi nepravilnostmi.
- Spinalno ali epiduralno anestezijo ali lokoregionalno anestezijo v primeru uporabe natrijevega enoksaparinata v predhodnih 24 urah (glejte poglavje 4.4).
- Zaradi vsebnosti benzilalkohola (glejte poglavje 6.1) se novorojenčkom ali prezgodaj rojenim novorojenčkom ne sme dajati formulacije večodmernih vial z natrijevim enoksaparinatom (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

NMH so biološka zdravila. Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošno

Natrijevega enoksaparinata ni mogoče uporabljati medsebojno zamenljivo (enota za enoto) z drugimi NMH. Ta zdravila se med seboj razlikujejo po postopku izdelave, molekulski masi, specifični aktivnosti anti-Xa in anti-IIa, enotah, odmerkih ter klinični učinkovitosti in varnosti. Posledica tega so razlike v farmakokinetiki in spremljajočih bioloških učinkih (npr. antitrombinsko delovanje in medsebojno delovanje s trombociti). Zato sta potrebni posebna pozornost in upoštevanje navodil za uporabo, specifičnih za vsako lastniško zdravilo.

Anamneza HIT (> 100 dni)

Uporaba natrijevega enoksaparinata je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo v anamnezi imunsko HIT v zadnjih 100 dneh, ali imajo protitelesa v obtoku (glejte poglavje 4.3). Protitelesa v obtoku lahko ostanejo prisotna več let.

Natrijev enoksaparinat je treba skrajno previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo (> 100 dni) heparinsko izzvane trombocitopenije brez protiteles v obtoku. Odločitev za uporabo natrijevega enoksaparinata sme biti v takšnem primeru narejena le po natančni oceni koristi in tveganja ter po razmisleku o drugih, neheparinskih možnostih zdravljenja (npr. natrijev danaparoid ali lepirudin).

Nadziranje števila trombocitov

Pri bolnikih z rakom in s številom trombocitov pod 80 G/L je treba primernost uporabe antikoagulantnega zdravljenja presoditi za vsak primer posebej, priporočljivo pa je tudi natančno spremljanje.

Tudi pri NMH obstaja tveganje za HIT, posredovano s protitelesi. Če se trombocitopenija pojavi, se to po navadi zgodi med 5. in 21. dnem po začetku zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom.

Tveganje za HIT je večje pri bolnikih po operaciji in predvsem po operacijah na srcu ter pri onkoloških bolnikih.

Zato je pred začetkom zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom in redno med zdravljenjem priporočljivo kontrolirati število trombocitov.

V primeru kliničnih simptomov, ki nakazujejo HIT (kakršen koli nov pojav arterijske in/ali venske tromboembolije, kakršna koli boleča kožna sprememba na mestu injiciranja, kakršna koli alergijska ali anafilaktoidna reakcija na zdravljenje), je treba kontrolirati število trombocitov. Bolniki se morajo zavedati,

da se lahko pojavijo takšni simptomi, in vedeti, da morajo v takšnem primeru obvestiti svojega splošnega zdravnika.

Če se pojavi potrjeno občutno zmanjšanje števila trombocitov (30 do 50 % začetnega števila), je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nemudoma prekiniti in bolnik mora preiti na drugo, neheparinsko antikoagulantno zdravljenje.

Krvavitev

Tako kot pri drugih antikoagulantih se lahko kjer koli v telesu pojavi krvavitev. Če se pojavi krvavitev, je treba ugotoviti njen vir in uvesti ustrezno zdravljenje.

Tako kot druge antikoagulate je treba tudi natrijev enoksaparinat previdno uporabljati pri stanjih, povezanih z večjo možnostjo za krvavitve; takšna so npr.:

- okvarjena hemostaza,
- anamneza peptične razjede,
- nedavna ishemična možganska kap,
- huda arterijska hipertenzija,
- nedavna diabetična retinopatija,
- nevrološka ali oftalmološka operacija,
- sočasna uporaba zdravil, ki poslabšajo hemostazo (glejte poglavje 4.5).

Laboratorijske preiskave

V odmerkih, uporabljenih za profilakso venske trombembolije, natrijev enoksaparinat ne vpliva pomembno na čas krvavitve in preiskave celotne koagulacije krvi. Prav tako ne vpliva na agregacijo trombocitov ali vezavo fibrinogena na trombocite.

Med uporabo večjih odmerkov se lahko pojavi podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ) in aktiviranega časa strjevanja (ACT – *activated clotting time*). Podaljšanje aPTČ in ACT ne korelirata linearno z večanjem antitrombotičnega delovanja natrijevega enoksaparinata, zato sta neprimerna in nezanesljiva za spremljanje njegovega delovanja.

Spinalna/epiduralna anestezija ali lumbalna punkcija

Spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije se ne sme opraviti v 24 urah po uporabi terapevtskih odmerkov natrijevega enoksaparinata (glejte poglavje 4.3).

Med sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in spinalne/epiduralne anestezije ali spinalne punkcije so bili opisani nevraksialni hematomi, ki so povzročili dolgotrajno ali trajno paralizo. Ti učinki se redko pojavijo med uporabo natrijevega enoksaparinata v odmerku do 4.000 i.e. (40 mg) na dan ali manj.

Tveganje za te učinke je večje v primeru pooperacijske uporabe stalnih epiduralnih katetrov, med sočasno uporabo dodatnih zdravil, ki vplivajo na hemostazo, npr. nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), v primeru travmatske ali ponavljajoče se epiduralne ali spinalne punkcije, ali pri bolnikih z anamnezo spinalne operacije ali spinalno deformacijo.

Da bi zmanjšali tveganje za krvavitve, povezano s sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in epiduralne oz. spinalne anestezije/analgezije ali spinalne punkcije, je treba upoštevati farmakokinetične značilnosti natrijevega enoksaparinata (glejte poglavje 5.2). Namestitev ali odstranitev epiduralnega katetra oz. lumbalno punkcijo je najbolje izvesti, ko je antikoagulantni učinek natrijevega enoksaparinata majhen, toda natančen čas, ko je dosežen dovolj majhen antikoagulantni učinek pri posameznem bolniku, ni znan. Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 - 30 ml/min je potreben dodaten preudarek, ker je odstranjevanje natrijevega enoksaparinata dolgotrajnejše (glejte poglavje 4.2).

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulantno zdravljenje v primeru epiduralne/spinalne anestezije/analgezije ali lumbalne punkcije, sta potrebna skrajna pozornost in pogost nadzor, da bi odkrili znake in simptome nevrološke okvare, npr. bolečino v srednji črti hrbta, senzorične ali motorične izpade

(omrtvičenost ali šibkost spodnjih udov) ter moteno delovanje črevesa in/ali sečnega mehurja. Bolnikom naročite, da morajo nemudoma povedati, če občutijo katerega od omenjenih znakov ali simptomov. Če obstaja sum na znake ali simptome spinalnega hematoma, je treba začeti nujno diagnostiko in zdravljenje, vključno z dekompresijo hrbtenjače, čeprav takšno zdravljenje morda ne bo preprečilo ali odpravilo nevroloških posledic.

Nekroza kože/kožni vaskulitis

Med uporabo NMH sta bila opisana nekroza kože in kožni vaskulitis; če se pojavi kateri od njiju, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti.

Postopki za perkutano koronarno revaskularizacijo

Za zmanjšanje nevarnost krvavitve po žilnih posegih med zdravljenjem nestabilne angine pectoris, NSTEMI in akutnega STEMI, se morate natanko držati priporočenih presledkov med injiciranjem odmerkov natrijevega enoksaparinata. Po PKI je pomembno doseči hemostazo na mestu punkcije. Če uporabite zaporni pripomoček, lahko ovojnico odstranite nemudoma. Če uporabite ročno kompresijo, morate ovojnico odstraniti 6 ur po zadnji intravenski/subkutani injekciji natrijevega enoksaparinata. Če naj se zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nadaljuje, se naslednjega predvidenega odmerka ne sme uporabiti prej kot 6 do 8 ur po odstranitvi ovojnice. Mesto posega je treba opazovati, da bi odkrili znake krvavitve ali nastanka hematoma.

Akutni infekcijski endokarditis

Uporaba heparina pri bolnikih z akutnim infekcijskim endokarditisom po navadi ni priporočljiva zaradi tveganja za možgansko krvavitev. Če je takšna uporaba popolnoma nujna, se je zanjo treba odločiti le po skrbni individualni oceni koristi in tveganja.

Mehanične protetične srčne zaklopke

Uporaba natrijevega enoksaparinata ni ustrezno raziskana za tromboprofilakso pri bolnikih z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami. Pri bolnikih z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so za tromboprofilakso dobivali natrijev enoksaparinat, so bili opisani posamezni primeri tromboze na protetični srčni zaklopki. Možnost za oceno teh primerov omejujejo moteči dejavniki, med drugim osnovna bolezen in nezadostni klinični podatki. V nekaterih takšnih primerih je šlo za nosečnice, pri katerih je tromboza povzročila smrt matere in ploda.

Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami

Uporaba natrijevega enoksaparinata za tromboprofilakso pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami ni ustrezno raziskana. V klinični študiji nosečnic z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so dobivale natrijev enoksaparinat (100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan) za zmanjšanje tveganja za trombembolijo, so se pri 2 od 8 žensk pojavili krvni strdki, ki so povzročili zamašitev zaklopke ter smrt matere in ploda. Po prihodu zdravila na trg so bili opisani posamezni primeri tromboze zaklopke pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so za tromboprofilakso dobivale natrijev enoksaparinat. Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami imajo lahko večje tveganje za trombembolijo.

Starejše osebe

Pri starejših v območju profilaktičnih odmerkov niso opazili večje nagnjenosti h krvavitvam. V območju terapevtskih odmerkov pa lahko starejše bolnike (zlasti bolnike, stare osemdeset let in več) bolj ogrožajo krvavitveni zapleti. Priporočljiv je skrben klinični nadzor in pri bolnikih, starejših od 75 let, zdravljenih zaradi STEMI, pride v poštev zmanjšanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

- Bolniki z okvaro ledvic so bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu in to povečuje tveganje za krvavitve. Pri teh bolnikih je priporočljiv natančen klinični nadzor in v poštev pride biološko spremljanje z meritvijo aktivnosti anti-Xa (glejte poglavji 4.2 in 5.2).
- Natrijev enoksaparinat ni priporočljiv za bolnike s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), ker za to populacijo ni dovolj podatkov o drugih uporabah razen za preprečevanje nastanka krvnih strdkov pri zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Ker so bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 15 -30 ml/min) pomembno bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu, jim je priporočljivo prilagoditi terapevtske in profilaktične odmerke (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina 30-50 ml/min) in blago (očistek kreatinina 50-80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara jeter

Natrijev enoksaparinat je treba pri bolnikih z okvaro jeter uporabljati previdno, ker imajo večjo možnost za krvavitve. Prilagajanje odmerka na podlagi nadzorovanja ravni anti-Xa je pri bolnikih s cirozo jeter nezanesljivo in ni priporočljivo (glejte poglavje 5.2).

Majhna telesna masa

Pri bolnikih z majhno telesno maso (ženskah < 45 kg in moških < 57 kg) so pri profilaktičnih odmerkih (neprilagojenih za telesno maso) opazali večjo izpostavljenost natrijevemu enoksaparinatu; to lahko poveča tveganje za krvavitve. Zato je treba te bolnike priporočljivo klinično nadzorovati (glejte poglavje 5.2).

Debeli bolniki

Debeli bolniki imajo večje tveganje za trombembolijo. Varnost in učinkovitost profilaktičnih odmerkov pri debelih bolnikih ($ITM > 30$ kg/m²) nista povsem ugotovljeni in soglasja glede prilagoditve odmerkov ni. Te bolnike je treba natančno opazovati glede znakov in simptomov trombembolij.

Hiperkaliemija

Heparini lahko zavrejo izločanje aldosterona iz nadledvičnih žlez in lahko zaradi tega povzročijo hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo, kronično odpovedjo ledvic ali obstoječo metabolično acidozo in pri uporabnikih zdravil, ki zvišujejo kalij (glejte poglavje 4.5). Bolnikom s tveganjem je treba redno kontrolirati kalij v plazmi.

Benzilalkohol

Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Intravensko dajanje benzilalkohola je bilo povezano s hudimi neželenimi dogodki in smrtjo pri novorojenčkih (»sindrom hlastanja za zrakom«) (glejte poglavje 4.3). Najmanjša količina benzilalkohola, pri kateri se lahko pojavi toksičnost, ni znana. Benzilalkohol lahko povzroči tudi toksične reakcije pri dojenčkih in otrocih do 3 let, zaradi povečanega tveganja kopičenja. Velike količine zdravil, ki vsebujejo benzilalkohol, je treba previdno in samo po potrebi uporabljati pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic ali pri nosečnicah zaradi tveganja kopičenja benzilalkohola in njegove toksičnosti (metabolična acidoza).

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, v priporočenem razponu odmerkov to v bistvu pomeni, da je »brez natrija«.

Akutna generalizirana eksantemska pustuloza

V povezavi z zdravljenjem z enoksaparinom so poročali o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP) z neznano pogostostjo. Ob predpisovanju zdravila je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi ter skrbno spremljati njihove kožne reakcije. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki nakazujejo na tovrstne reakcije, je treba zdravljenje z enoksaparinom nemudoma prekiniti in razmisliti o drugih možnostih zdravljenja (kot je ustrezno).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Zdravila, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavje 4.4)

Pred začetkom zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom je priporočljivo opustiti nekatera zdravila, ki vplivajo na hemostazo, če niso strogo indicirana. Če je kombinirano zdravljenje indicirano, je priporočljivo natrijev enoksaparinat uporabljati ob natančnem kliničnem in laboratorijskem nadzoru, kot je primerno. Med takšna zdravila spadajo na primer:

- sistemski salicilati, acetilsalicilna kislina v protivnetnih odmerkih in NSAID, vključno s ketorolakom,
- drugi trombolitiki (npr. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) in antikoagulant (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Naslednja zdravila se lahko previdno uporabijo sočasno z natrijevim enoksaparinatom:

- *Druga zdravila, ki vplivajo na hemostazo, na primer:*
 - zaviralci agregacije trombocitov, vključno z acetilsalicilno kislino v antiagregacijskih odmerkih (zaščita srca), klopidogetrel, tiklopidin in antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, ki so indicirani pri akutnem koronarnem sindromu, zaradi tveganja za krvavitve,
 - dekstran 40,
 - sistemski glukokortikoidi.
- *Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo kalija*

Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu, je mogoče uporabiti sočasno z natrijevim enoksaparinatom ob natančnem kliničnem in laboratorijskem nadzoru (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri človeku ni dokazov, da bi enoksaparin v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti prehajal skozi placentno pregrado. O prehajanju v prvem trimesečju ni podatkov.

Študije na živalih niso pokazale znakov fetotoksičnosti ali teratogenosti (glejte poglavje 5.3). Podatki pri živalih so pokazali, da je prehajanje enoksaparina skozi placento minimalno.

Natrijev enoksaparinat naj bi med nosečnostjo uporabljali le, če zdravnik ugotovi, da je to res potrebno. Nosečnice, ki prejemajo natrijev enoksaparinat, je treba natančno nadzorovati glede znakov krvavitve ali prekomerne antikoagulacije in jih je treba opozoriti na tveganje za krvavitve. Razen tveganja, opaženega pri nosečnicah s protetičnimi srčnimi zaklopkami, podatki v celoti pri nosečnicah ne kažejo večjega tveganja za krvavitve, trombocitopenijo ali osteoporozo v primerjavi s tveganjem, zabeleženim pri nenosečih ženskah (glejte poglavje 4.4).

Če je načrtovana epiduralna anestezija, je priporočljivo pred tem prenehati zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom (glejte poglavje 4.4).

Ker gre benzilalkohol lahko skozi placento, je priporočljivo uporabiti formulacijo, ki ne vsebuje benzilalkohola.

Dojenje

Ni znano, ali se nespremenjeni enoksaparin pri človeku izloča v materinem mleku. Pri doječih podganah je prehajanje enoksaparina in njegovih presnovkov v mleko zelo majhno. Peroralna absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna. Zdravilo Inhixa se lahko uporablja med obdobjem dojenja.

Plodnost

Kliničnih podatkov o plodnosti v zvezi z natrijevim enoksaparinatom ni. Študije na živalih niso pokazale učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Natrijev enoksaparinat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Natrijev enoksaparinat so ocenili pri več kot 15.000 bolnikih, ki so ga prejeli v kliničnih preskušanjih. To je obsegalo 1.776 primerov za profilakso GVT po ortopedski ali trebušni operaciji pri bolnikih s tveganjem za trombembolične zaplete, 1.169 za profilakso GVT pri akutno bolnih nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo, 559 za zdravljenje GVT s PE ali brez nje, 1.578 za zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q ter 10.176 za zdravljenje akutnega STEMI.

Sheme uporabe natrijevega enoksaparinata, uporabljene v teh kliničnih preskušanjih, so se razlikovale glede na indikacije. Za profilakso GVT po operaciji in pri akutno bolnih nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo je bil odmerek natrijevega enoksaparinata 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan. Za zdravljenje GVT s PE ali brez nje so bili bolniki, ki so prejeli natrijev enoksaparinat, zdravljeni z odmerkom 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur ali z odmerkom 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) subkutano enkrat na dan. V kliničnih preskušanjih za zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q so bili odmerki 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur, v kliničnih preskušanjih za zdravljenje akutnega STEMI pa je bila shema natrijevega enoksaparinata 3.000 i.e. (30 mg) v intravenskem bolusu, ki mu je sledila uporaba 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur.

V kliničnih preskušanjih so bili najpogosteje zabeleženi neželeni učinki krvavitve, trombocitopenija in trombocitoza (glejte poglavji 4.4 in "Opis izbranih neželenih učinkov", spodaj).

Varnostne značilnosti enoksaparina pri podaljšanem zdravljenju GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom so podobne njegovim varnostnim značilnostim pri zdravljenju GVT in PE.

Poročali so o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP) v povezavi z zdravljenjem z enoksaparinom (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Drugi neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih in zabeleženi po prihodu zdravila na trg, so podrobno navedeni spodaj (* označuje učinke, zabeležene po prihodu zdravila na trg).

Oprelitev pogostnosti je: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: Krvavitev, hemoragična anemija*, trombocitopenija, trombocitoza

Redki: Eozinofilija*

Redki: Primeri imuno-alergijske trombocitopenije s trombozo; v nekaterih primerih se je kot zaplet tromboze pojavil infarkt organov ali ishemija udov (glejte poglavje 4.4).

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: Alergijska reakcija

Redki: Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vključno s šokom*

Bolezni živčevja

Pogosti: Glavobol*

Žilne bolezni

Redki: Spinalni hematom* (ali nevraksialni hematom). Te reakcije so povzročile različno stopnjo nevroloških okvar, vključno z dolgotrajno ali trajno paralizo (glejte poglavje 4.4).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti: Zvišanje jetrnih encimov (v glavnem transaminaz na > 3 -kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti)

Občasni: Hepatocelularna okvara jeter*

Redki: Holestatska okvara jeter*

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: Urtikarija, srbenje, eritem

Občasni: Bulozni dermatitis

Redki: Alopecija*

Redki: Kožni vaskulitis*, nekroza kože*, ki se po navadi pojavi na mestu injiciranja (pred temi pojavi so se po navadi razvili purpura ali infiltrirani in boleči eritematozni plaki).

Vozlički* na mestu injiciranja (vnetni vozlički, ki niso bili cistični skupki enoksaparina). Ti po nekaj dnevih izginejo in zdravljenja zaradi njih bi smeli prekiniti.

Neznana: Akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: Osteoporoza* po dolgotrajnem zdravljenju (več kot 3 mesece)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: Hematom na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, druge reakcije na mestu injiciranja (na primer edem, krvavitev, preobčutljivost, vnetje, masa, bolečina ali reakcija)

Občasni: Lokalno draženje, nekroza kože na mestu injiciranja

Preiskave

Redki: Hiperkaliemija* (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Vključno s hudimi krvavitvami, opisanimi pri največ 4,2 % bolnikov (kirurški bolniki). Nekateri od teh primerov so bili smrtni. Pri kirurških bolnikih so bili krvavitveni zapleti ocenjeni kot hudi: (1) če je krvavitev povzročila pomemben kliničen dogodek, ali (2) če jo je spremljalo znižanje hemoglobina za ≥ 2 g/dl ali transfuzija 2 ali več enot krvnih pripravkov. Retroperitonealne in intrakranialne krvavitve so bile vedno ocenjene kot hude.

Tako kot pri drugih antikoagulansih se krvavitev lahko pojavi v prisotnosti spremljajočih dejavnikov tveganja, npr.: organskih lezij, nagnjenih h krvavitvi, invazivnih posegov ali sočasne uporabe zdravil, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Organski sistem	Profilaksa pri kirurških bolnikih	Profilaksa pri nekirurških bolnikih	Zdravljenje bolnikov z GVT s PE ali brez nje	Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	Zdravljenje bolnikov z nestabilno angino pectoris in MI brez zobca Q	Zdravljenje bolnikov z akutnim STEMI
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Zelo pogosti:</i> Krvavitev ^a <i>Redki:</i> Retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev ^a	<i>Zelo pogosti:</i> Krvavitev ^a <i>Občasni:</i> Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti</i> ^b : Krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev ^a <i>Redki:</i> Retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev ^a <i>Občasni:</i> Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev

^a: npr. hematoma, ekhimoze drugje kot na mestu injiciranja, hematoma rane, hematurija, epistaksa in gastrointestinalna krvavitev.

^b: pogostost so proučevali v retrospektivni študiji pri 3526 bolnikih (glejte poglavje 5.1)

Trombocitopenija in trombocitoza (glejte poglavje 4.4 Nadziranje števila trombocitov)

Organski sistem	Profilaksa pri kirurških bolnikih	Profilaksa pri nekirurških bolnikih	Zdravljenje bolnikov z GVT s PE ali brez nje	Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	Zdravljenje bolnikov z nestabilno angino pectoris in MI brez zobca Q	Zdravljenje bolnikov z akutnim STEMI
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Zelo pogosti:</i> Trombocitoza ^β <i>Pogosti:</i> Trombocitopenija	<i>Občasni:</i> Trombocitopenija	<i>Zelo pogosti:</i> Trombocitoza ^β <i>Pogosti:</i> Trombocitopenija	<i>Neznani:</i> Trombocitopenija	<i>Občasni:</i> Trombocitopenija	<i>Pogosti:</i> Trombocitoza^β Trombocitopenija <i>Zelo redki:</i> Imunološki trombocitopenija

^β: Povečanje števila trombocitov > 400 G/L

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega enoksaparinata pri otrocih nista bili dokazani (glejte poglavje 4.2).

Intravensko dajanje benzilalkohola je bilo povezano s hudimi neželenimi dogodki in smrtjo pri novorojenčkih (»sindrom hlastanja za zrakom«) (glejte poglavje 4.3). Benzilalkohol lahko povzroči tudi toksične reakcije pri dojenčkih in otrocih do 3 let, zaradi povečanega tveganja kopičenja (glejte poglavje 4.3).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Naključno preveliko odmerjanje intravensko, izven telesno ali subkutano uporabljenega natrijevega enoksaparinata lahko povzroči zaplete zaradi krvavitve. Po peroralni uporabi absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna, tudi v primeru zaužitja velikih odmerkov ne.

Ukrepanje

Antikoagulantni učinek je mogoče v veliki meri nevtralizirati s počasnim intravenskim injiciranjem protamina. Odmerek protamina je odvisen od odmerka injiciranega natrijevega enoksaparinata; če je bil natrijev enoksaparinat apliciran v zadnjih 8 urah, 1 mg protamina nevtralizira antikoagulantni učinek 100 i.e./kg (1 mg) natrijevega enoksaparinata. Če je od aplikacije natrijevega enoksaparinata do uporabe protamina preteklo več kot 8 ur, ali če se izkaže, da je potreben drugi odmerek protamina, je mogoče uporabiti infuzijo 0,5 mg protamina na 100 i.e. (1 mg) natrijevega enoksaparinata. Če je od injiciranja natrijevega enoksaparinata minilo več kot 12 ur, utegne biti uporaba protamina nepotrebna. Vendar pa anti-Xa aktivnosti natrijevega enoksaparinata ni mogoče nikoli povsem nevtralizirati niti z velikimi odmerki protamina (največ okrog 60 %) (glejte informacije za predpisovanje soli protamina).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, heparinska skupina, oznaka ATC: B01A B05

Inhixa je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamični učinki

Enoksaparin je NMH s povprečno molekularno maso približno 4.500 daltonov, pri katerem sta antitrombotično in antikoagulantno delovanje standardnega heparina ločena. Aktivna snov je natrijeva sol.

V prečiščenem sistemu *in vitro* ima natrijev enoksaparinat veliko aktivnost anti-Xa (približno 100 i.e./mg) in majhno aktivnost anti-IIa ali antitrombinsko aktivnost (približno 28 i.e./mg), z razmerjem 3,6. Te antikoagulantne učinke posreduje antitrombin III (ATIII); posledica je antitrombotično delovanje pri človeku.

Poleg enoksaparinovega delovanja anti-Xa/IIa so pri zdravih osebah, bolnikih in v nekliničnih modelih ugotovili še dodatne antitrombotične in protivnetne lastnosti enoksaparina.

Mednje spada od ATIII odvisno zavrtje drugih koagulacijskih faktorjev, npr. faktorja VIIa, indukcija sproščanja endogenega zaviralca poti tkivnega faktorja (TFPI – *Tissue Factor Pathway Inhibitor*) in zmanjšano sproščanje von Willebrandovega faktorja (vWF) iz žilnega endotelija v krvni obtok. Znano je, da ti faktorji pripomorejo k celotnemu antitrombotičnemu učinku natrijevega enoksaparinata.

Če je natrijev enoksaparinat uporabljen za profilaktično zdravljenje, nima pomembnega vpliva na aPTČ.

Če je uporabljen za kurativno zdravljenje, se lahko aPTČ ob vrhu aktivnosti podaljša na 1,5- do 2,2-kratni kontrolni čas.

Klinična učinkovitost in varnost

Preprečevanje venske tromboembolične bolezni, povezane z operacijami

Podaljšana profilaksa VTE po ortopedskih operacijah

V dvojno slepi študiji podaljšane profilakse pri bolnikih z operativno zamenjavo kolka so 179 bolnikov brez venske tromboembolične bolezni, ki so bili med hospitalizacijo uvodoma zdravljeni z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano, po odpustu za 3 tedne randomizirali na shemo z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan (n = 90) ali na placebo (n = 89). Incidenca GVT je bila med podaljšano profilakso z natrijevim enoksaparinatom značilno manjša kot s placebom in zabeležili niso nobenega primera PE. Ugotovili niso tudi nobene večje krvavitve.

Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Placebo enkrat na dan subkutano n (%)
Vsi zdravljeni bolniki s podaljšano profilakso	90 (100)	89 (100)
Vse VTE (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Vse GVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalne GVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,008

#Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,537

V drugi dvojno slepi študiji so 262 bolnikov brez venske tromboembolične bolezni in z operativno zamenjavo kolka, ki so bili med hospitalizacijo uvodoma zdravljeni z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano, po odpustu za 3 tedne randomizirali na shemo z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan (n = 131) ali na placebo (n = 131). Podobno kot v prvi študiji je bila incidenca VTE med podaljšano profilakso značilno manjša z natrijevim enoksaparinatom kot s placebom, in sicer tako za vse VTE (natrijev enoksaparinat 21 [16 %] in placebo 45 [34,4 %], p = 0,001) kot za GVT (natrijev enoksaparinat 8 [6,1 %] in placebo 28 [21,4 %], p = 0,001). Med natrijevim enoksaparinatom in placebom niso ugotovili razlik v večjih krvavitvah.

Podaljšana profilaksa GVT po onkoloških operacijah

Dvojno slepo multicentrično preskušanje je primerjalo štiritedensko in enotedensko shemo profilakse z natrijevim enoksaparinatom glede varnosti in učinkovitosti pri 332 bolnikih, ki so imeli opravljeno elektivno operacijo zaradi raka v trebuhu ali medeničnem predelu. Bolniki so prejeli natrijev enoksaparinat (4.000 i.e. (40 mg) subkutano) na dan od 6 do 10 dni, potem pa so bili randomizirani na prejemanje natrijevega enoksaparinata ali placeba za nadaljnjih 21 dni. Med 25. in 31. dnem je bila opravljena obojestranska venografija; v primeru pojavy simptomov venske tromembolije pa je bila lahko opravljena že prej. Bolnike so spremljali tri mesece. Štiritedenska profilaksa z natrijevim enoksaparinatom po operaciji raka v trebuhu ali medeničnem predelu je v primerjav z enotedensko profilakso z natrijevim enoksaparinatom značilno zmanjšala incidenco venografsko dokazane tromboze. Delež venskih tromembolij na koncu dvojno slepe faze sta bila 12,0 % (n = 20) v skupini s placebom in 4,8 % (n = 8) v skupini z natrijevim enoksaparinatom, p = 0,02. Ta razlika se je ohranila tudi po treh mesecih [13,8 % v primerjavi s 5,5 % (n = 23 v primerjavi z 9), p = 0,01]. Med dvojno slepim obdobjem študije in med obdobjem spremljanja ni bilo razlik v deležih krvavitev ali drugih zapletov.

Profilaksa venske tromembolične bolezni pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo, zaradi katere je mogoče pričakovati omejeno mobilnost

V dvojno slepi, multicentrični študiji vzporednih skupin so natrijev enoksaparinat v odmerkih 2.000 i.e. (20 mg) ali 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano primerjali s placebom za profilakso GVT pri nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo med akutno boleznijo (opredeljeno kot prehojena razdalja < 10 metrov ≤ 3 dni). Študija je vključila bolnike s srčnim popuščanjem (razred III ali IV po NYHA), akutno dihalno odpovedjo ali zapleteno kronično respiratorno insuficienco oz. akutno okužbo ali akutno revmatično boleznijo, če so imeli vsaj en dejavnik tveganja za VTE (starost ≥ 75 let, rak, predhodna VTE, debelost, varikozne vene, hormonsko zdravljenje, kronično srčno popuščanje ali kronična dihalna odpoved).

Skupno sta bila v študijo vključena 1.102 bolnika in 1.073 bolnikov je bilo zdravljenih. Zdravljenje se je nadaljevalo od 6 do 14 dni (mediano trajanje 7 dni). Natrijev enoksaparinat v odmerku 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano je zmanjšal incidenco VTE značilno bolj kot placebo. Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 2.000 i.e. (20 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Natrijev enoksaparinat 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Placebo n (%)
Vsi zdravljeni nekirurški bolniki med akutno boleznijo	287 (100)	291(100)	288 (100)
Vse VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Vse GVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalne GVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venski tromembolični dogodki; obsegali so GVT, PE in smrt, za katero je bilo ocenjeno, da je posledica tromembolije

* Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,0002

Približno 3 mesece po vključitvi je ostala incidenca VTE v terapevtski skupini s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata značilno manjša kot v skupini s placebom.

Pojavljanje vseh krvavitev je bilo v skupini s placebom 8,6 %, v skupini z 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata 11,7 % in v skupini s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata 12,6 %, večjih krvavitev pa v prvi 1,1 %, v drugi 0,3 % in v tretji 1,7 %.

Zdravljenje GVT s PE ali brez nje

V multicentrični študiji vzporednih skupin so 900 bolnikov z akutno GVT spodnje okončine, s PE ali brez nje, randomizirali na bolnišnično zdravljenje (i) z natrijevim enoksaparinatom 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano, (ii) z natrijevim enoksaparinatom 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur subkutano ali (iii) z intravenskim bolusom heparina (5.000 i.e.), ki mu je sledilo stalno infundiranje (uporabljeno tako, da je bil dosežen aPTČ od 55 do 85 sekund). Skupno je bilo v študiji randomiziranih 900 bolnikov in vsi so bili zdravljeni. Vsi bolniki so prejeli tudi natrijev varfarinat (odmerek prilagojen protrombinskemu času, tako da je bilo doseženo INR od 2,0 do 3,0), z začetkom v 72 urah po uvedbi natrijevega enoksaparinata ali običajnega heparinskega zdravljenja in z nadaljevanjem 90 dni. Natrijev enoksaparinat ali običajno heparinsko zdravljenje so uporabljali najmanj 5 dni in dokler ni bilo doseženo ciljno INR natrijevega varfarinata.

Obe shemi z natrijevim enoksaparinatom sta bili enakovredni običajnemu heparinskemu zdravljenju, kar zadeva zmanjšanje tveganja za ponovno vensko tromboembolijo (GVT in/ali PE). Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano n (%)	Natrijev enoksaparinat 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan subkutano n (%)	Heparin - glede na aPTČ prilagojeno intravensko zdravljenje n (%)
Vsi zdravljeni bolniki z GVT, s PE ali brez nje	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Vse VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Samo GVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalne GVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venski tromboembolični dogodek (GVT in/ali PE)

*95-odstotna intervala zaupanja za razliko med zdravljenji za vse VTE sta bila:

- natrijev enoksaparinat enkrat na dan v primerjavi s heparinom (-3,0 do 3,5)
- natrijev enoksaparinat na 12 ur v primerjavi s heparinom (-4,2 do 1,7)

Večjih krvavitev je bilo v skupini s 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) natrijevega enoksaparinata enkrat na dan 1,7 %, v skupini s 100 i.e./kg (1 mg/kg) natrijevega enoksaparinata dvakrat na dan 1,3 % in v skupini s heparinom 2,1 %.

Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST

V veliki multicentrični študiji so 3.171 bolnikov, vključenih v akutni fazi nestabilne angine pectoris ali miokardnega infarkta brez zobca Q, randomizirali na prejemanje natrijevega enoksaparinata 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur ali nefrakcioniranega heparina intravensko s prilagoditvijo glede na aPTČ. V obeh skupinah so bolniki prejeli tudi 100 do 325 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan. Bolniki so se morali zdraviti v bolnišnici najmanj 2 dni in največ 8 dni, dokler se klinično stanje ni stabiliziralo, ni bila

izvedena revaskularizacija ali bolnik ni bil odpuščen iz bolnišnice. Bolnike so morali spremljati do 30 dni. Natrijev enoksaparinat je v primerjavi s heparinom značilno zmanjšal skupno incidenco angine pectoris, miokardnega infarkta in smrti, z zmanjšanjem z 19,8 na 16,6 % (relativno zmanjšanje za 16,2 %) 14. dan. To zmanjšanje skupne incidence se je ohranilo po 30 dneh (s 23,3 na 19,8 %, relativno zmanjšanje tveganja 15 %).

Značilnih razlik glede večjih krvavitev ni bilo, čeprav so bile krvavitve na mestu subkutane injekcije pogostejše.

Podaljšano zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njunega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom

V kliničnih preskušanjih z omejenim številom bolnikov je bil delež ponovitve VTE pri bolnikih, zdravljenih z enoksaparinom enkrat ali dvakrat na dan v obdobju 3 do 6 mesecev, primerljiv z deležem pri bolnikih, zdravljenih z varfarinom.

Učinkovitost v realnih življenjskih okoliščinah je bila ocenjena pri 4451 bolnikih s simptomatsko VTE in aktivnim rakom iz večnacionalnega registra bolnikov z VTE in drugimi vrstami tromboze (RIETE). 3526 bolnikov je prejelo enoksaparin subkutano v obdobju do 6 mesecev, 925 bolnikov pa je prejelo tinzaparin ali dalteparin subkutano. Od 3526 bolnikov, ki so bili zdravljeni z enoksaparinom, je 891 bolnikov prejelo začetno zdravljenje z odmerkom 1,5 mg/kg enkrat na dan in podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev (enkrat na dan, samostojno), 1854 bolnikov je prejelo začetni odmerek 1,0 mg/kg dvakrat na dan in podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev (dvakrat na dan, samostojno), 687 bolnikov pa je prejelo začetno zdravljenje z odmerkom 1,0 mg/kg dvakrat na dan in nato odmerek 1,5 mg/kg enkrat na dan (dvakrat na dan-enkrat na dan) kot tudi podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev. Do trenutka spremembe sheme uporabe, je povprečno zdravljenje trajalo 17 dni, mediano zdravljenje pa 8 dni. Občutnih razlik glede deleža ponovitve VTE med dvema skupinama ni bilo (glejte preglednico), enoksaparin pa je ustrezal vnaprej določenemu kriteriju za neinferiornost 1,5 (HR prilagojen glede na ustrezne spremenljivke 0,817, 95-odstotni interval zaupanja: 0,499-1,336). Statistika med dvema skupinama ni pokazala občutnih razlik v relativnem tveganju za večje (smrtonosne in nesmrtonosne) krvavitve in za vse vzroke smrti (glejte preglednico).

Preglednica. Izidi varnosti in učinkovitosti iz študije RIETECAT

Izid	Enoksaparin n = 3526	Drugi NMH n = 925	Prilagojena razmerja ogroženosti za enoksaparin/ostale NMH [95-odstotni interval zaupanja]
Ponovitev VTE	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Večja krvavitev	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Manjša krvavitev	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Splošno število smrti	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

Pregled izidov po shemah zdravljenja iz študije RIETECAT, opravljene pri bolnikih, ki so zaključili 6-mesečno zdravljenje, je na voljo spodaj:

Preglednica. 6-mesečni izidi pri bolnikih, ki so zaključili 6-mesečno zdravljenje, po shemah zdravljenja

Izid N (%) (95-odstotni interval zaupanja)	Enoksaparin, vse sheme	Enoksaparin, vse sheme					NMH, dovoljeni v EU
		Enoksaparin,	Enoksaparin,	Enoksaparin, dvakrat	Enoksaparin, enkrat	Enoksaparin, več	

		enkrat na dan	dvakrat na dan	do enkrat na dan	do dvakrat na dan	kot en prehod	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Ponovitev VTE	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 %)
Večja krvavitev (smrtonosna in nesmrtonosna)	111 (7,8 %) (6,4 % - 9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 % - 9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 % - 12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 % - 7,3 %)	1 (7,1 %) (0 % - 22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5 % - 27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 % - 6,1 %)
Manjše klinično pomembne krvavitve	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 %)
Vsi vzroki smrti	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 %)
Smrtna pljučna embolija ali smrt zaradi krvavitve	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 %)
* Vsi podatki s 95-odstotnim intervalom zaupanja							

Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojinice ST

V veliki multicentrični študiji so 20.479 bolnikov s STEMI, primernih za fibrinolitično zdravljenje, za 48 ur randomizirali ali na natrijev enoksaparinat v enkratnem intravenskem bolusu 3.000 i.e. (30 mg) ter 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano, čemur je sledilo subkutano injiciranje 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur ali na nefrakcionirani heparin intravensko glede na aPTČ. Vsi bolniki so poleg tega vsaj 30 dni dobivali tudi acetilsalicilno kislino. Odmerjanje natrijevega enoksaparinata je bilo prilagojeno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in starejših bolnikih, starih vsaj 75 let. Subkutane injekcije natrijevega enoksaparinata so dobivali do odpusta iz bolnišnice ali največ osem dni (kar od tega je bilo prej).

4.716 bolnikom so naredili perkutano koronarno intervencijo in dobili so antitrombotično podporo s slepljenim zdravilom v preskušanju. Zato je morala biti za bolnike na natrijevem enoksaparinatu PKI narejena na natrijevem enoksaparinatu (brez menjave) in po shemi, oblikovani v predhodnih študijah – tj. brez dodatnega odmerjanja, če je bila zadnja subkutana uporaba manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, in intravenski bolus 30 i.e./kg (0,3 mg/kg) natrijevega enoksaparinata, če je bila zadnja subkutana uporaba več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Natrijev enoksaparinat je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom značilno zmanjšal incidenco primarnega opazovanega dogodka, sestavljenega dogodka smrti zaradi katerega koli vzroka ali ponovnega miokardnega infarkta v prvih 30 dneh po randomizaciji [9,9 odstotka v skupini z natrijevim enoksaparinatom in 12,0 odstotkov v skupini z nefrakcioniranim heparinom] s 17-odstotnim relativnim zmanjšanjem tveganja ($p < 0,001$).

Koristi zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom, ki so se kazale s številnimi izidi učinkovitosti, so se pojavile po 48 urah: ob tem času je bilo relativno tveganje za ponovni miokardni infarkt 35 odstotkov manjše kot z nefrakcioniranim heparinom ($p < 0,001$).

Ugodni učinek natrijevega enoksaparinata na primarni opazovani dogodek je bil konsistenten po vseh ključnih podskupinah, vključno s starostjo, spolom, mestom infarkta, anamnezo sladkorne bolezni,

anamnezo predhodnega miokardnega infarkta, vrsto uporabljenega fibrinolitika in časom do zdravljenja z zdravilom v preskušanju.

Natrijev enoksaparinat je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom pokazal značilno terapevtsko korist pri bolnikih, ki so imeli perkutano koronarno intervencijo v 30 dneh po randomizaciji (23-odstotno relativno zmanjšanje tveganja) ali so bili zdravljeni konzervativno (15-odstotno relativno zmanjšanje tveganja, $p = 0,27$ za interakcijo).

Delež sestavljenega opazovanega dogodka smrti, ponovnega miokardnega infarkta ali intrakranialne krvavitve (mera neto klinične koristi) v 30 dneh je bil v skupini z natrijevim enoksaparinatom značilno manjši (10,1 %) kot v skupini s heparinom (12,2 %) ($p < 0,0001$), kar pomeni 17 % relativno zmanjšanje tveganja v korist zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom.

Incidenca večjih krvavitev je bila po 30 dneh v skupini z natrijevim enoksaparinatom značilno večja (2,1 %, $p < 0,0001$) kot v skupini s heparinom (1,4 %). Incidenca gastrointestinalnih krvavitev je bila v skupini z natrijevim enoksaparinatom večja (0,5 %) kot v skupini s heparinom (0,1 %), incidenca intrakranialnih krvavitev pa je bila v obeh skupinah podobna (0,8 % z natrijevim enoksaparinatom in 0,7 % s heparinom). Ugodni učinek natrijevega enoksaparinata na primarni opazovani dogodek, ugotovljen v prvih 30 dneh, se je ohranil med 12-mesečnim obdobjem spremljanja.

Okvara jeter

Glede na podatke iz literature je uporaba 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh B-C) varna in učinkovita za preprečevanje portalne venske tromboze. Zavedati pa se je treba, da imajo v literaturi objavljene študije lahko svoje omejitve. Pri bolnikih z okvaro jeter je potrebna previdnost, ker imajo ti bolniki večjo možnost za krvavitve (glejte poglavje 4.4), pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh A, B in C) pa niso izvedli formalnih študij za ugotavljanje odmerka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne značilnosti

Farmakokinetične parametre natrijevega enoksaparinata so raziskali predvsem, kar zadeva časovni potek plazemske aktivnosti anti-Xa, pa tudi aktivnosti anti-IIa, in sicer v priporočenih razponih odmerkov po enkratni in ponavljajoči se subkutani uporabi ter po enkratni intravenski uporabi. Farmakokinetična aktivnost anti-Xa in anti-IIa je bila kvantitativno določena z validiranimi amidolitičnimi metodami.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost natrijevega enoksaparinata po subkutani injekciji je na podlagi aktivnosti anti-Xa skoraj 100 %.

Uporabiti je mogoče različne odmerke in oblike ter odmerne sheme.

Povprečna največja aktivnost anti-Xa v plazmi se pojavi od 3 do 5 ur po subkutanem injiciranju in doseže po enkratni subkutani uporabi 2.000 i.e. (20 mg) približno 0,2 anti-Xa i.e./ml, po 4.000 i.e. (40 mg) približno 0,4 anti-Xa i.e./ml, po 100 i.e./kg (1 mg/kg) približno 1,0 anti-Xa i.e./ml in po 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) približno 1,3 anti-Xa i.e./ml.

Intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg), ki mu je takoj sledila subkutana uporaba 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur, je dosegel uvodno največjo raven aktivnosti anti-Xa 1,16 i.e./ml ($n = 16$) in povprečno izpostavljenost, ki je ustrezala 88 % tiste v stanju dinamičnega ravnovesja. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo drugi dan zdravljenja.

Po ponavljajoči se subkutani uporabi 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan in 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan pri zdravih prostovoljcih je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo 2. dan, povprečno razmerje izpostavljenosti pa je približno 15 % večje kot po enkratnem odmerku. Po ponavljajoči se subkutani

uporabi 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo od 3. do 4. dne. Povprečna izpostavljenost je približno 65 % večja kot po enkratnem odmerku, povprečna največja raven aktivnosti anti-Xa je približno 1,2 i.e./ml in povprečna najmanjša raven okoli 0,52 i.e./ml.

Injicirana količina in koncentracija odmerka v razponu od 100 do 200 mg/ml pri zdravih prostovoljcih ne vplivata na farmakokinetične parametre.

Kaže, da je farmakokinetika natrijevega enoksaparinata v priporočenem območju odmerka linearna. Intraindividualna in interindividualna variabilnost sta majhni. Po ponavljajoči se subkutani uporabi se zdravilo ne kopiči.

Plazemska aktivnost anti-IIa je po subkutani uporabi približno desetkrat manjša kot aktivnost anti-Xa. Povprečna največja raven aktivnosti anti-IIa se pojavi približno 3 do 4 ure po subkutanem injiciranju in doseže po večkratni uporabi 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan 0,13 i.e./ml in po uporabi 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan 0,19 i.e./ml.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata je približno 4,3 litra in je podoben volumnu krvi.

Biotransformacija

Natrijev enoksaparinat se presnovi predvsem v jetrih z desulfuracijo in/ali depolimerizacijo v vrste z manjšo molekulsko maso in veliko manjšo biološko močjo.

Izločanje

Natrijev enoksaparinat je snov z majhnim očistkom; povprečni očistek anti-Xa iz plazme po 6-urni intravenski infuziji 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) je 0,74 l/h.

Kaže, da je odstranjevanje enofazno; razpolovni čas je od 5 ur po uporabi enkratnega subkutanega odmerka do približno 7 ur po ponavljajočem se odmerjanju.

Ledvični očistek aktivnih fragmentov predstavlja okrog 10 % uporabljenega odmerka, celotno ledvično izločanje aktivnih in neaktivnih fragmentov pa 40 % odmerka.

Posebne populacije bolnikov

Starejše osebe

Na podlagi rezultatov analize populacijske farmakokinetike se kinetični profil natrijevega enoksaparinata pri starejših preiskovancih ne razlikuje od tistega pri mlajših, če je delovanje ledvic normalno. Ker pa je znano, da se delovanje ledvic s starostjo zmanjšuje, je odstranjevanje natrijevega enoksaparinata pri starejših bolnikih lahko upočasnjeno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

V raziskavi bolnikov z napredovalo cirozo, zdravljenih s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata enkrat na dan, je bila hujša okvara jeter (ocenjena s kategorijami po Child-Pughu) povezana z zmanjšanjem največje aktivnosti anti-Xa. To zmanjšanje so pripisali predvsem zmanjšanju ravni ATIII zaradi zmanjšane sinteze ATIII pri bolnikih z okvaro jeter.

Okvara ledvic

V stanju dinamičnega ravnovesja so ugotovili linearno povezanost med plazemskim očistkom anti-Xa in očistkom kreatinina, kar kaže na zmanjšan očistek natrijevega enoksaparinata pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic. Izpostavljenost anti-Xa, kot jo kaže AUC, je po ponavljajoči se subkutani uporabi odmerkov 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan pri blagi (očistek kreatinina 50-80 ml/min) in zmerni (očistek kreatinina 30-50 ml/min) okvari ledvic malenkostno povečana. Pri

bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je AUC v stanju dinamičnega ravnovesja bistveno večja, povprečno za 65 % po večkratni subkutani uporabi odmerkov 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Hemodializa

Farmakokinetika natrijevega enoksaparinata je bila po enkratnih intravenskih odmerkih 25 i.e., 50 i.e. ali 100 i.e./kg (0,25, 0,50 ali 1,0 mg/kg) podobna kot v kontrolni populaciji, toda AUC je bila dvakrat večja kot v kontrolni populaciji.

Telesna masa

Po večkratni subkutani uporabi 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan je povprečna AUC aktivnosti anti-Xa v stanju dinamičnega ravnovesja pri debelih zdravih prostovoljcih (ITM 30-48 kg/m²) malenkostno večja kot pri nedebljih kontrolnih osebah, največja raven aktivnosti anti-Xa v plazmi pa ni povečana. Pri debelih osebah je za telesno maso korigirani očistek po subkutani uporabi manjši.

Če so uporabili odmerjanje, ki ni bilo korigirano za telesno maso, so po enkratnem subkutanem odmerku 4.000 i.e. (40 mg) ugotovili izpostavljenost anti-Xa, ki je bila pri ženskah z majhno telesno maso (< 45 kg) 52 % večja in pri moških z majhno telesno maso (< 57 kg) 27 % večja kot pri kontrolnih osebah z normalno telesno maso (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Med sočasno uporabljenim natrijevim enoksaparinatom in trombolitiki niso opazili farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Poleg antikoagulantnega učinka natrijevega enoksaparinata niso ugotovili znakov neželenih učinkov ne v 13-tedenski študiji toksičnosti subkutane uporabe 15 mg/kg/dan pri podganah in psih ne v 26-tedenskih študiji toksičnosti subkutane in intravenske uporabe 10 mg/kg/dan pri podganah in opicah.

Natrijev enoksaparinat v testiranjih *in vitro* (vključno z Amesovim testom in testom naprednih mutacij na mišjih limfomskih celicah) ni pokazal mutagenosti; prav tako na podlagi *in vitro* testa kromosomskih aberacij človeških limfocitov ter *in vitro* testa kromosomskih aberacij na podganjem kostnem mozgu ni pokazal klastogenosti.

Študije odmerkov do 30 mg/kg/dan natrijevega enoksaparinata, izvedene pri brejih podganah in kuncih, niso pokazale teratogenih učinkov ali fetotoksičnosti. Ugotovljeno je bilo, da natrijev enoksaparinat v subkutanih odmerkih do 20 mg/kg/dan ne vpliva na plodnost ali sposobnost razmnoževanja podganjih samcev in samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Benzilalkohol
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Subkutano injiciranje

Zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili.

Intravensko (bolusno) injiciranje – (samo za indikacijo akutni STEMI)

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

Po prvem odprtju

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 28 dni pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega stališča, lahko zdravilo po odprtju shranjujete največ 28 dni pod temperaturo 25 °C. Drugi čas in pogoji shranjevanja so odgovornost uporabnika.

Po razredčitvi z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali 5% raztopino glukoze za injiciranje

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 8 ur pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega stališča, razen če metoda redčenja ne izključuje tveganja mikrobne kontaminacije, je treba zdravilo porabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml raztopine v

viali iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I, zatesnjeni z gumijasto zaporko za iglo in sivim aluminijasto-plastičnim pokrovčkom v kartonski škatli.

Pakiranja s 5 vialami, ki vsebujejo 5 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Natrijev enoksaparinat lahko varno dajemo z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali 5 % raztopino glukoze v vodi za injiciranje (glejte poglavje 4.2).

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1132/072

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15/09/2016

Datum zadnjega podaljšanja: 26/08/2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Inhixa 100.000 i.e. (1000 mg)/10 ml raztopina za injiciranje v večodmernem vsebniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 100.000 i.e. aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata (to ustreza 1000 mg) v 10,0 ml vode za injekcije.

En ml vsebuje 10.000 i.e. (100 mg) natrijevega enoksaparina.

Natrijev enoksaparinat je biološka snov, dobljena z alkalno depolimerizacijo heparinovega benzilestra, pridobljenega iz črevesne sluznice svinj.

Pomožna snov/pomožne snovi z znanim učinkom

Benzilalkohol (150 mg in 10,0 ml)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Inhixa je indicirano pri odraslih za:

- Profilakso venske trombembolične bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem, zlasti po ortopedskih ali splošnih operacijah, vključno z operacijami zaradi raka.
- Profilakso venske trombembolične bolezni pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo (npr. z akutnim srčnim popuščanjem, respiratorno insuficienco, hudimi okužbami ali revmatskimi boleznimi) in zmanjšano mobilnostjo, ki imajo povečano tveganje za vensko tromboembolijo (VTE).
- Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE), razen PE, ki bo verjetno zahtevala trombolitično zdravljenje ali operacijo.
- Podaljšano zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njunega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom.
- Preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.
- Akutni koronarni sindrom:
 - Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST (NSTEMI) v kombinaciji s peroralno acetilsalicilno kislino.
 - Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST (STEMI), vključno z bolniki, ki bodo zdravljeni konzervativno ali s poznejšo perkutano koronarno intervencijo (PKI).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Profilaksa venske trombembolične bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem

Tveganje za trombembolijo je mogoče pri posameznem bolniku oceniti z validiranim modelom stratifikacije tveganja.

- Za bolnike z zmernim tveganjem za trombembolijo je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 2.000 i.e. (20 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji. Dokazano je, da je predoperacijska uvedba (2 uri pred operacijo) 2.000 i.e. natrijevega enoksaparinata (20 mg) pri operacijah z zmernim tveganjem učinkovita in varna.
- Pri bolnikih z zmernim tveganjem je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nadaljevati vsaj še 7 - 10 dni, ne glede na stanje okrevanja (npr. mobilnost). S profilakso je treba nadaljevati, dokler bolnikova mobilnost ni več bistveno zmanjšana.
- Če ima bolnik veliko tveganje za trombembolijo, je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji; uporaba naj se po možnosti začne 12 ur pred operacijo. Če obstaja potreba po uvedbi profilakse z natrijevim enoksaparinatom več kot 12 ur pred operacijo (npr. bolniki z velikim tveganjem, ki čakajo na odloženo ortopedsko operacijo), je treba zadnjo injekcijo dati najpozneje 12 ur pred operacijo in uporabo znova začeti 12 ur po operaciji.
 - Pri bolnikih z večjo ortopedsko operacijo je priporočljiva podaljšana tromboprofilaksa do 5 tednov.
 - Pri bolnikih z velikim tveganjem za vensko trombembolijo (VTE) s trebušno ali medenično operacijo zaradi raka je priporočljiva podaljšana tromboprofilaksa do 4 tedne.

Profilaksa venske trombembolije pri nekirurških bolnikih

Priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata je 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji. Zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom se predpiše za vsaj 6 do 14 dni, ne glede na stanje okrevanja (npr. mobilnost). Korist zdravljenja, daljšega od 14 dni, ni ugotovljena.

Zdravljenje GVT in PE

Natrijev enoksaparinat je mogoče uporabiti v subkutani injekciji 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan ali v dveh injekcijah po 100 i.e./kg (1 mg/kg) na dan.

Shemo mora zdravnik izbrati na podlagi ocene posameznega bolnika, vključno z ovrednotenjem tveganja za trombembolijo in tveganja za krvavitev. Pri bolnikih brez zapletov, z majhnim tveganjem za ponovitev VTE je priporočljivo uporabiti odmerno shemo 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan. Pri vseh drugih bolnikih, npr. debelih bolnikih, bolnikih s simptomatsko PE, rakom, ponovno VTE ali proksimalno trombozo (vena iliaca), je priporočljivo uporabiti odmerno shemo 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan.

Zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom se predpiše za povprečno 10 dni. Ko je ustrezno, je treba uvesti peroralne antikoagulate (glejte "Prehod med natrijevim enoksaparinatom in peroralnimi antikoagulanti" na koncu poglavja 4.2).

Pri podaljšanem zdravljenju globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanju njenega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom morajo zdravniki previdno oceniti tveganje za trombembolijo in tveganje za krvavitev pri posameznem bolniku.

Priporočeni odmerek je 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan v subkutani injekciji v obdobju 5 do 10 dni, nato pa 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano v obdobju do 6 mesecev. Po 6 mesecih antikoagulantnega zdravljenja je potrebno ponovno oceniti njegove koristi.

Preprečevanje nastanka krvnih strdkov med hemodializo

Priporočeni odmerek je 100 i.e./kg (1 mg/kg) natrijevega enoksaparinata.

Bolnikom, ki imajo veliko tveganje za krvavitev, je treba odmerek zmanjšati na 50 i.e./kg (0,5 mg/kg) v primeru dvojnega žilnega dostopa ali na 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) v primeru enojnega žilnega dostopa.

Med hemodializo je treba natrijev enoksaparinat vbrizgati v arterijsko linijo sistema, in sicer na začetku dializiranja. Učinek tega odmerka po navadi zadošča za 4-urno dializo, a če se pojavijo fibrinski obročki, npr. po dializi, ki je daljša kot po navadi, je mogoče dati dodaten odmerek od 50 do 100 i.e./kg (0,5 do 1 mg/kg).

Podatkov o bolnikih, ki bi uporabljali natrijev enoksaparinat za profilakso ali zdravljenje in med hemodializami, ni.

Akutni koronarni sindrom: Zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI ter zdravljenje akutnega STEMI

- Za zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur v subkutani injekciji, dani v kombinaciji z antiagregacijskim zdravljenjem. Zdravljenje mora trajati vsaj 2 dni, nadaljevati ga je treba do klinične stabilizacije. Običajno traja zdravljenje od 2 do 8 dni.

Acetilsalicilna kislina je priporočljiva za vse bolnike brez kontraindikacij, in sicer v začetnem peroralnem polnilnem odmerku od 150 do 300 mg (pri bolnikih, ki še niso prejeli acetilsalicilne kisline) in v vzdrževalnem odmerku od 75 - 325 mg/dan dolgoročno, ne glede na strategijo zdravljenja.

- Za zdravljenje akutnega STEMI je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata enkratno intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg) in 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano, nato pa 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur (največ 10.000 i.e. (100 mg) za vsakega od prvih dveh subkutanih odmerkov). Sočasno je treba uporabiti ustrezno antiagregacijsko zdravljenje, na primer peroralno acetilsalicilno kislino (od 75 do 325 mg enkrat na dan), če ni kontraindicirano. Priporočeno trajanje zdravljenja je 8 dni ali do odpusta iz bolnišnice, kar od tega je prej. Kadar je natrijev enoksaparinat uporabljen s trombolitikom (specifičnim ali nespecifičnim za fibrin), ga je treba dati v obdobju od 15 minut pred do 30 minut po začetku fibrinolitičnega zdravljenja.
 - Za odmerke pri bolnikih, starih ≥ 75 let, glejte odstavek "Starejše osebe".
 - Če je bil pri bolnikih, zdravljenih s PKI, zadnji subkutani odmerek natrijevega enoksaparinata uporabljen manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, dodatno dajanje ni potrebno. Če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem, je treba dati intravenski bolus 30 i.e./kg (0,3 mg/kg) natrijevega enoksaparinata.

Posebne populacije bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega enoksaparinata pri pediatrični populaciji nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejše osebe

Starejšim bolnikom odmerka ni treba zmanjšati za nobeno indikacijo razen za STEMI; izjema so bolniki, ki imajo okvarjeno delovanje ledvic (glejte spodnji odstavek "Okvara ledvic" in poglavje 4.4).

Za zdravljenje akutnega STEMI pri starejših bolnikih, starih ≥ 75 let, se ne sme uporabiti začetnega intravenskega bolusa. Odmerjanje začnite s 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) subkutano na 12 ur (največ 7.500 i.e. (75 mg) za vsakega od prvih dveh subkutanih odmerkov, nato pa 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) subkutano za preostale odmerke). Za odmerke pri starejših bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic glejte spodaj "Okvara ledvic" in poglavje 4.4.

Okvara jeter

Podatkov o bolnikih z okvaro jeter je malo (glejte poglavji 5.1 in 5.2), zato je pri takšnih bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Huda okvara ledvic

Natrijev enoksaparinat ni priporočljiv za bolnike s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), ker za to populacijo ni dovolj podatkov o drugih uporabah razen za preprečevanje nastanka krvnih strdkov pri zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Preglednica za odmerke pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15-30 ml/min):

<u>Indikacija</u>	<u>Odmerna shema</u>
Profilaksa venske trombembolične bolezni	2.000 i.e. (20 mg) subkutano enkrat na dan
Zdravljenje GVT in PE	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Zdravljenje akutnega STEMI (bolniki, mlajši od 75 let)	1 x intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg) in obenem 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano, nato 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano na 24 ur
Zdravljenje akutnega STEMI (bolniki, starejši od 75 let)	Brez začetnega intravenskega bolusa 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano, nato 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano na 24 ur

Priporočene prilagoditve odmerkov ne veljajo, če je indikacija hemodializa.

Zmerna in blaga okvara ledvic

Čeprav pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina 30-50 ml/min) ali blago (očistek kreatinina 50-80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi, je priporočljivo natančno klinično spremljanje.

Večodmerna viala Inhixa vsebuje benzilalkohol in se ga ne sme uporabljati pri novorojenčkih in prezgodaj rojenih novorojenčkih (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Zdravilo Inhixa ni indicirano za intramuskularno uporabo in ga ne smete dajati po tej

Za profilakso venske trombembolične bolezni po operaciji, za zdravljenje GVT in PE ter, za podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom, za zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI je treba natrijev enoksaparinat injicirati subkutano.

- Zdravljenje akutnega STEMI je treba začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.
- Za preprečevanje nastanka strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo se daje skozi arterijsko linijo v dializni obtok.

Pri uporabi večodmernih vial je za odvzem ustrezne količine zdravila priporočljivo uporabiti tuberkulinsko ali drugo enakovredno brizgo.

Postopek SCsubkutanega injiciranja

Zaželeno je, da bolnik med injiciranjem leži. Natrijev enoksaparinat se daje z globoko subkutano injekcijo.

Pri uporabi napolnjene injekcijske brizge iz nje pred injiciranjem ne smete poskušati odstraniti zračnega mehurčka, da ne pride do izgube zdravila. Če potrebna količina zdravila za injiciranje zahteva prilagoditev glede na bolnikovo telesno maso, je treba uporabiti graduirano napolnjeno injekcijsko brizgo, s katero boste potrebno količino dosegli tako, da boste pred injiciranjem zavrgli odvečno količino. V nekaterih primerih zaradi graduacije na brizgi ni mogoče nastaviti točnega odmerka; v takšnem primeru je treba količino zaokrožiti na najbližjo graduacijo.

Injicirati je treba izmenjaje v levi in desni anterolateralni ali posterolateralni del trebušne stene.

Celotno dolžino igle navpično zabodite v kožno gubo, ki jo nežno držite med palcem in kazalcem. Kožne gube ne smete izpustiti, dokler injiciranje ni končano. Mesta injiciranja po injiciranju ne drgnite.

Intravensko (bolusno) injiciranje (samo za indikacijo akutni STEMI)

Zdravljenje akutnega STEMI je treba začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.

Za intravensko injiciranje je mogoče uporabiti ali večodmerno vialo ali napolnjeno injekcijsko brizgo. Natrijev enoksaparinat je treba dati po intravenski liniji. Ne smete ga mešati ali uporabiti sočasno z drugimi zdravili. Da boste preprečili možno mešanje natrijevega enoksaparinata z drugimi zdravili, morate intravenski dostop sprati z zadostno količino 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali 5 % glukoze v vodi za injiciranje, in sicer pred dajanjem intravenskega bolusa natrijevega enoksaparinata in po njem, da boste nastavek očistili zdravila. Natrijev enoksaparinat lahko varno daste z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje ali 5 % glukozo v vodi za injekcije.

Začetni bolus 3.000 i.e. (30 mg)

Za injiciranje začetnega bolusa 3.000 i.e. (30 mg) natrijevega enoksaparinata z graduirano napolnjeno injekcijsko brizgo je treba iztisniti odvečno količino, tako da bo v brizgi ostalo le 3.000 i.e. (30 mg). Odmerek 3.000 i.e. (30 mg) lahko potem neposredno injicirate v intravensko linijo.

Dodaten bolus za PKI, če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem

Bolniki, zdravljeni s PKI, morajo dobiti dodaten intravenski odmerek 30 i.e./kg (0,3 mg/kg), če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Da bi zagotovili točnost majhnih injiciranih količin, je zdravilo priporočljivo razredčiti na 300 i.e./ml (3 mg/ml).

Za pripravo raztopine 300 i.e./ml (3 mg/ml) z uporabo napolnjene injekcijske brizge s 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata je priporočljivo uporabiti 50-ml infuzijsko vrečko (tj. z uporabo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje ali 5 % raztopine glukoze v vodi za injekcije) takole: Iz infuzijske vrečke z brizgo odvzemet 30 ml raztopine in jo zavržite. Injicirajte celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge s 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata v 20 ml, ki so preostali v vrečki. Vsebinsko vrečke nežno premešajte. Z brizgo, s katero boste zdravilo injicirali v intravensko linijo, odvzemet iz vrečke potrebno količino razredčene raztopine.

Ko je razredčenje končano, lahko količino, ki jo je treba injicirati, izračunate po formuli [količina razredčene raztopine (ml) = bolnikova telesna masa (kg) x 0,1], ali uporabite spodnjo preglednico. Raztopino je priporočljivo pripraviti tik pred uporabo.

Količina, ki jo je treba injicirati v intravensko linijo po dokončanem razredčenju na koncentracijo 300 i.e. (3 mg)/ml.

Telesna masa	Potrebni odmerek: 30 i.e./kg (0,3 mg/kg)		Količina, ki jo je treba injicirati, če je razredčenje opravljeno na končno koncentracijo 300 i.e. (3 mg) / ml
[kg]	i.e.	[mg]	[ml]
45	1.350	13,5	4,5
50	1.500	15	5
55	1.650	16,5	5,5
60	1.800	18	6
65	1.950	19,5	6,5
70	2.100	21	7
75	2.250	22,5	7,5
80	2.400	24	8
85	2.550	25,5	8,5
90	2.700	27	9
95	2.850	28,5	9,5
100	3.000	30	10
105	3.150	31,5	10,5
110	3.300	33	11
115	3.450	34,5	11,5
120	3.600	36	12
125	3.750	37,5	12,5
130	3.900	39	13
135	4.050	40,5	13,5
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

Injiciranje v arterijsko linijo

Skozi arterijsko linijo se zdravilo v dializni obtok aplicira za preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in peroralnimi antikoagulantni

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in antagonisti vitamina K (VKA – Vitamin K Antagonists)

Za nadzor nad učinkom VKA je treba poostri klinični nadzor in laboratorijske preiskave (protrombinski čas, izražen kot internacionalno normalizirano razmerje [INR]).

Ker je potreben določen čas, preden VKA doseže svoj največji učinek, je treba uporabo natrijevega enoksaparinata nadaljevati v stalnem odmerku, dokler je potrebno, da bi vrednost INR v dveh zaporednih testiranjih ohranili znotraj zelenega terapevtskega območja za konkretno indikacijo.

Bolnikom, ki trenutno prejemajo VKA, je treba VKA ukiniti in jim prvi odmerek natrijevega enoksaparinata dati, ko se vrednost INR zniža pod terapevtsko območje.

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in neposrednimi peroralnimi antikoagulanti (DOAC – Direct Oral Anticoagulants)

Bolnikom, ki trenutno prejemajo natrijev enoksaparinat, slednjega ukinite in uvedite DOAC od 0 do 2 uri pred časom, ko bi bil na vrsti naslednji redni odmerek natrijevega enoksaparinata (v skladu z navodili za uporabo DOAC).

Bolnikom, ki trenutno prejemajo DOAC, je treba dati prvi odmerek natrijevega enoksaparinata ob času, ko bi bil na vrsti naslednji odmerek DOAC.

Uporaba v primeru spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulantno zdravljenje v okviru epiduralne ali spinalne anestezije/analgezije ali lumbalne punkcije, je zaradi tveganja za nevraksialne hematome priporočljiv skrben nevrološki nadzor (glejte poglavje 4.4).

- V odmerkih, ki se uporabljajo za profilakso

Med zadnjo injekcijo natrijevega enoksaparinata v profilaktičnih odmerkih in vstavitvijo igle ali katetra mora miniti vsaj 12 ur brez punkcij.

V primeru kontinuiranih tehnik je potreben podoben odlog vsaj 12 ur pred odstranitvijo katetra.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min pride v poštev podvojitev časa do punkcije/namestitve ali odstranitve katetra na vsaj 24 ur.

Dvourna predoperacijska uvedba 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata ni združljiva z nevraksialno anestezijo.

- V odmerkih, ki se uporabljajo za zdravljenje

Med zadnjo injekcijo natrijevega enoksaparinata v kurativnih odmerkih in vstavitvijo igle ali katetra mora miniti vsaj 24 ur brez punkcij (glejte tudi poglavje 4.3).

V primeru kontinuiranih tehnik je potreben podoben odlog 24 ur pred odstranitvijo katetra.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min pride v poštev podvojitev časa do punkcije/namestitve ali odstranitve katetra na vsaj 48 ur.

Bolniki, ki prejemajo odmerke dvakrat na dan (tj. 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) dvakrat na dan ali 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan), morajo izpustiti drugi odmerek natrijevega enoksaparinata, da se zagotovi zadosten presledek med namestitvijo ali odstranitvijo katetra.

Ob teh časih so koncentracije anti-Xa še zaznavne in takšni odlogi niso zagotovilo, da se ne bo pojavil nevraksialni hematoma.

Prav tako ne uporabljajte natrijevega enoksaparinata, dokler ne minejo vsaj 4 ure po spinalni/epiduralni punkciji ali odstranitvi katetra. Odlog mora temeljiti na oceni koristi in tveganja, ki vključuje tako tveganje za trombozo kot tveganje za krvavitev, upoštevaje poseg in bolnikove dejavnike tveganja.

4.3 Kontraindikacije

Natrijev enoksaparinat je kontraindiciran pri bolnikih s:

- Preobčutljivostjo za natrijev enoksaparinat, heparin ali njegove derivate, vključno z nizkomolekularnimi heparini (NMH), benzilalkohol ali katero koli drugo pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Anamnezo imunske, s heparinom izzvane trombocitopenije (HIT) v zadnjih 100 dneh ali prisotnost protiteles v obtoku (glejte tudi poglavje 4.4).
- Aktivno, klinično pomembno krvavitvijo in stanji, povezanimi z velikim tveganjem za krvavitev, vključno z nedavno hemoragično možgansko kapjo, gastrointestinalno razjedo, prisotnostjo maligne novotvorbe z velikim tveganjem za krvavitev, nedavno operacijo na možganih, hrbtnem mozgu ali očeh, znanimi varicami požiralnika ali sumom nanje, arteriovenskimi malformacijami, žilnimi anevrizmami ali pomembnimi intraspinalnimi ali intracerebralnimi žilnimi nepravilnostmi.
- Spinalno ali epiduralno anestezijo ali lokoregionalno anestezijo v primeru uporabe natrijevega enoksaparinata v predhodnih 24 urah (glejte poglavje 4.4).

- Zaradi vsebnosti benzilalkohola (glejte poglavje 6.1) se novorojenčkom ali prezgodaj rojenim novorojenčkom ne sme dajati formulacije večodmernih vial z natrijevim enoksaparinatom (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

NMH so biološka zdravila. Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošno

Natrijevega enoksaparinata ni mogoče uporabljati medsebojno zamenljivo (enota za enoto) z drugimi NMH. Ta zdravila se med seboj razlikujejo po postopku izdelave, molekulski masi, specifični aktivnosti anti-Xa in anti-IIa, enotah, odmerkih ter klinični učinkovitosti in varnosti. Posledica tega so razlike v farmakokinetiki in spremljajočih bioloških učinkih (npr. antitrombinsko delovanje in medsebojno delovanje s trombociti). Zato sta potrebni posebna pozornost in upoštevanje navodil za uporabo, specifičnih za vsako lastniško zdravilo.

Anamneza HIT (> 100 dni)

Uporaba natrijevega enoksaparinata je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo v anamnezi imunsko HIT v zadnjih 100 dneh, ali imajo protitelesa v obtoku (glejte poglavje 4.3). Protitelesa v obtoku lahko ostanejo prisotna več let.

Natrijev enoksaparinat je treba skrajno previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo (> 100 dni) heparinsko izzvane trombocitopenije brez protiteles v obtoku. Odločitev za uporabo natrijevega enoksaparinata sme biti v takšnem primeru narejena le po natančni oceni koristi in tveganja ter po razmisleku o drugih, neheparinskih možnostih zdravljenja (npr. natrijev danaparoid ali lepirudin).

Nadziranje števila trombocitov

Pri bolnikih z rakom in s številom trombocitov pod 80 G/L je treba primernost uporabe antikoagulantnega zdravljenja presoditi za vsak primer posebej, priporočljivo pa je tudi natančno spremljanje.

Tudi pri NMH obstaja tveganje za HIT, posredovano s protitelesi. Če se trombocitopenija pojavi, se to po navadi zgodi med 5. in 21. dnem po začetku zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom.

Tveganje za HIT je večje pri bolnikih po operaciji in predvsem po operacijah na srcu ter pri onkoloških bolnikih.

Zato je pred začetkom zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom in redno med zdravljenjem priporočljivo kontrolirati število trombocitov.

V primeru kliničnih simptomov, ki nakazujejo HIT (kakrašen koli nov pojav arterijske in/ali venske tromboembolije, kakršna koli boleča kožna sprememba na mestu injiciranja, kakršna koli alergijska ali anafilaktoidna reakcija na zdravljenje), je treba kontrolirati število trombocitov. Bolniki se morajo zavedati, da se lahko pojavijo takšni simptomi, in vedeti, da morajo v takšnem primeru obvestiti svojega splošnega zdravnika.

Če se pojavi potrjeno občutno zmanjšanje števila trombocitov (30 do 50 % začetnega števila), je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nemudoma prekiniti in bolnik mora preiti na drugo, neheparinsko antikoagulantno zdravljenje.

Krvavitev

Tako kot pri drugih antikoagulantih se lahko kjer koli v telesu pojavi krvavitev. Če se pojavi krvavitev, je treba ugotoviti njen vir in uvesti ustrezno zdravljenje.

Tako kot druge antikoagulate je treba tudi natrijev enoksaparinat previdno uporabljati pri stanjih, povezanih z večjo možnostjo za krvavitve; takšna so npr.:

- okvarjena hemostaza,
- anamneza peptične razjede,
- nedavna ishemična možganska kap,
- huda arterijska hipertenzija,
- nedavna diabetična retinopatija,
- nevrološka ali oftalmološka operacija,
- sočasna uporaba zdravil, ki poslabšajo hemostazo (glejte poglavje 4.5).

Laboratorijske preiskave

V odmerkih, uporabljenih za profilakso venske tromboembolije, natrijev enoksaparinat ne vpliva pomembno na čas krvavitve in preiskave celotne koagulacije krvi. Prav tako ne vpliva na agregacijo trombocitov ali vezavo fibrinogena na trombocite.

Med uporabo večjih odmerkov se lahko pojavi podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ) in aktiviranega časa strjevanja (ACT – *activated clotting time*). Podaljšanje aPTČ in ACT ne korelirata linearno z večanjem antitrombotičnega delovanja natrijevega enoksaparinata, zato sta neprimerna in nezanesljiva za spremljanje njegovega delovanja.

Spinalna/epiduralna anestezija ali lumbalna punkcija

Spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije se ne sme opraviti v 24 urah po uporabi terapevtskih odmerkov natrijevega enoksaparinata (glejte poglavje 4.3).

Med sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in spinalne/epiduralne anestezije ali spinalne punkcije so bili opisani nevraksialni hematomi, ki so povzročili dolgotrajno ali trajno paralizo. Ti učinki se redko pojavijo med uporabo natrijevega enoksaparinata v odmerku do 4.000 i.e. (40 mg) na dan ali manj.

Tveganje za te učinke je večje v primeru pooperacijske uporabe stalnih epiduralnih katetrov, med sočasno uporabo dodatnih zdravil, ki vplivajo na hemostazo, npr. nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), v primeru travmatske ali ponavljajoče se epiduralne ali spinalne punkcije, ali pri bolnikih z anamnezo spinalne operacije ali spinalno deformacijo.

Da bi zmanjšali tveganje za krvavitve, povezano s sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in epiduralne oz. spinalne anestezije/analgezije ali spinalne punkcije, je treba upoštevati farmakokinetične značilnosti natrijevega enoksaparinata (glejte poglavje 5.2). Namestitev ali odstranitev epiduralnega katetra oz. lumbalno punkcijo je najbolje izvesti, ko je antikoagulantni učinek natrijevega enoksaparinata majhen, toda natančen čas, ko je dosežen dovolj majhen antikoagulantni učinek pri posameznem bolniku, ni znan. Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 - 30 ml/min je potreben dodaten preudarek, ker je odstranjevanje natrijevega enoksaparinata dolgotrajnejše (glejte poglavje 4.2).

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulantno zdravljenje v primeru epiduralne/spinalne anestezije/analgezije ali lumbalne punkcije, sta potrebna skrajna pozornost in pogost nadzor, da bi odkrili znake in simptome nevrološke okvare, npr. bolečino v srednji črti hrbta, senzorične ali motorične izpade (omrtvičenost ali šibkost spodnjih udov) ter moteno delovanje črevesa in/ali sečnega mehurja. Bolnikom naročite, da morajo nemudoma povedati, če občutijo katerega od omenjenih znakov ali simptomov. Če obstaja sum na znake ali simptome spinalnega hematoma, je treba začeti nujno diagnostiko in zdravljenje, vključno z dekompresijo hrbtenjače, čeprav takšno zdravljenje morda ne bo preprečilo ali odpravilo nevroloških posledic.

Nekroza kože/kožni vaskulitis

Med uporabo NMH sta bila opisana nekroza kože in kožni vaskulitis; če se pojavi kateri od njiju, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti.

Postopki za perkutano koronarno revaskularizacijo

Za zmanjšanje nevarnost krvavitve po žilnih posegih med zdravljenjem nestabilne angine pectoris, NSTEMI in akutnega STEMI, se morate natanko držati priporočenih presledkov med injiciranjem odmerkov natrijevega enoksaparinata. Po PKI je pomembno doseči hemostazo na mestu punkcije. Če uporabite zaporni pripomoček, lahko ovojnico odstranite nemudoma. Če uporabite ročno kompresijo, morate ovojnico odstraniti 6 ur po zadnji intravenski/subkutani injekciji natrijevega enoksaparinata. Če naj se zdravljenje z natrijevim enoksaparinom nadaljuje, se naslednjega predvidenega odmerka ne sme uporabiti prej kot 6 do 8 ur po odstranitvi ovojnice. Mesto posega je treba opazovati, da bi odkrili znake krvavitve ali nastanka hematoma.

Akutni infekcijski endokarditis

Uporaba heparina pri bolnikih z akutnim infekcijskim endokarditisom po navadi ni priporočljiva zaradi tveganja za možgansko krvavitev. Če je takšna uporaba popolnoma nujna, se je zanjo treba odločiti le po skrbni individualni oceni koristi in tveganja.

Mehanične protetične srčne zaklopke

Uporaba natrijevega enoksaparinata ni ustrezno raziskana za tromboprofilakso pri bolnikih z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami. Pri bolnikih z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so za tromboprofilakso dobivali natrijev enoksaparinat, so bili opisani posamezni primeri tromboze na protetični srčni zaklopki. Možnost za oceno teh primerov omejujejo moteči dejavniki, med drugim osnovna bolezen in nezadostni klinični podatki. V nekaterih takšnih primerih je šlo za nosečnice, pri katerih je tromboza povzročila smrt matere in ploda.

Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami

Uporaba natrijevega enoksaparinata za tromboprofilakso pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami ni ustrezno raziskana. V klinični študiji nosečnic z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so dobivale natrijev enoksaparinat (100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan) za zmanjšanje tveganja za trombembolijo, so se pri 2 od 8 žensk pojavili krvni strdki, ki so povzročili zamašitev zaklopke ter smrt matere in ploda. Po prihodu zdravila na trg so bili opisani posamezni primeri tromboze zaklopke pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so za tromboprofilakso dobivale natrijev enoksaparinat. Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami imajo lahko večje tveganje za trombembolijo.

Starejše osebe

Pri starejših v območju profilaktičnih odmerkov niso opazili večje nagnjenosti h krvavitvam. V območju terapevtskih odmerkov pa lahko starejše bolnike (zlasti bolnike, stare osemdeset let in več) bolj ogrožajo krvavitveni zapleti. Priporočljiv je skrbni klinični nadzor in pri bolnikih, starejših od 75 let, zdravljenih zaradi STEMI, pride v poštev zmanjšanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

- Bolniki z okvaro ledvic so bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu in to povečuje tveganje za krvavitev. Pri teh bolnikih je priporočljiv natančen klinični nadzor in v poštev pride biološko spremljanje z meritvijo aktivnosti anti-Xa (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

- Natrijev enoksaparinat ni priporočljiv za bolnike s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), ker za to populacijo ni dovolj podatkov o drugih uporabah razen za preprečevanje nastanka krvnih strdkov pri zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Ker so bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 15-30 ml/min) pomembno bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu, jim je priporočljivo prilagoditi terapevtske in profilaktične odmerke (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina 30-50 ml/min) in blago (očistek kreatinina 50-80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara jeter

Natrijev enoksaparinat je treba pri bolnikih z okvaro jeter uporabljati previdno, ker imajo večjo možnost za krvavitve. Prilagajanje odmerka na podlagi nadzorovanja ravni anti-Xa je pri bolnikih s cirozo jeter nezanesljivo in ni priporočljivo (glejte poglavje 5.2).

Majhna telesna masa

Pri bolnikih z majhno telesno maso (ženskah < 45 kg in moških < 57 kg) so pri profilaktičnih odmerkih (neprilagojenim za telesno maso) opažali večjo izpostavljenost natrijevemu enoksaparinatu; to lahko poveča tveganje za krvavitve. Zato je treba te bolnike priporočljivo klinično nadzorovati (glejte poglavje 5.2).

Debeli bolniki

Debeli bolniki imajo večje tveganje za trombembolijo. Varnost in učinkovitost profilaktičnih odmerkov pri debelih bolnikih (ITM > 30 kg/m²) nista povsem ugotovljeni in soglasja glede prilagoditve odmerkov ni. Te bolnike je treba natančno opazovati glede znakov in simptomov trombembolij.

Hiperkaliemija

Heparini lahko zavrejo izločanje aldosterona iz nadledvičnih žlez in lahko zaradi tega povzročijo hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo, kronično odpovedjo ledvic ali obstoječo metabolično acidozo in pri uporabnikih zdravil, ki zvišujejo kalij (glejte poglavje 4.5). Bolnikom s tveganjem je treba redno kontrolirati kalij v plazmi.

Benzilalkohol

Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Intravensko dajanje benzilalkohola je bilo povezano s hudimi neželenimi dogodki in smrtjo pri novorojenčkih (»sindrom hlastanja za zrakom«) (glejte poglavje 4.3). Najmanjša količina benzilalkohola, pri kateri se lahko pojavi toksičnost, ni znana. Benzilalkohol lahko povzroči tudi toksične reakcije pri dojenčkih in otrocih do 3 let, zaradi povečanega tveganja kopičenja. Velike količine zdravil, ki vsebujejo benzilalkohol, je treba previdno in samo po potrebi uporabljati pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic ali pri nosečnicah zaradi tveganja kopičenja benzilalkohola in njegove toksičnosti (metabolična acidoza).

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, v priporočenem razponu odmerkov to v bistvu pomeni, da je »brez natrija«.

Akutna generalizirana eksantemska pustuloza

V povezavi z zdravljenjem z enoksaparinom so poročali o akutni generalizirani eksantemski pustulozi

(AGEP) z neznano pogostostjo. Ob predpisovanju zdravila je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi ter skrbno spremljati njihove kožne reakcije. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki nakazujejo na tovrstne reakcije, je treba zdravljenje z enoksaparinom nemudoma prekiniti in razmisliti o drugih možnostih zdravljenja (kot je ustrezno).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Zdravila, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavje 4.4)

Pred začetkom zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom je priporočljivo opustiti nekatera zdravila, ki vplivajo na hemostazo, če niso strogo indicirana. Če je kombinirano zdravljenje indicirano, je priporočljivo natrijev enoksaparinat uporabljati ob natančnem kliničnem in laboratorijskem nadzoru, kot je primerno. Med takšna zdravila spadajo na primer:

- sistemski salicilati, acetilsalicilna kislina v protivnetnih odmerkih in NSAID, vključno s ketorolakom,
- drugi trombolitiki (npr. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) in antikoagulantni (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Naslednja zdravila se lahko previdno uporabijo sočasno z natrijevim enoksaparinatom:

- *Druga zdravila, ki vplivajo na hemostazo, na primer:*
 - zaviralci agregacije trombocitov, vključno z acetilsalicilno kislino v antiagregacijskih odmerkih (zaščita srca), klopido­gre­l, tiklopidin in antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, ki so indicirani pri akutnem koronarnem sindromu, zaradi tveganja za krvavitve,
 - dekstran 40,
 - sistemski glukokortikoidi.
- *Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo kalija*

Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu, je mogoče uporabiti sočasno z natrijevim enoksaparinatom ob natančnem kliničnem in laboratorijskem nadzoru (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri človeku ni dokazov, da bi enoksaparin v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti prehajal skozi placentno pregrado. O prehajanju v prvem trimesečju ni podatkov.

Študije na živalih niso pokazale znakov fetotoksičnosti ali teratogenosti (glejte poglavje 5.3). Podatki pri živalih so pokazali, da je prehajanje enoksaparina skozi placento minimalno.

Natrijev enoksaparinat naj bi med nosečnostjo uporabljali le, če zdravnik ugotovi, da je to res potrebno. Nosečnice, ki prejemajo natrijev enoksaparinat, je treba natančno nadzorovati glede znakov krvavitve ali prekomerne antikoagulacije in jih je treba opozoriti na tveganje za krvavitve. Razen tveganja, opaženega pri nosečnicah s protetičnimi srčnimi zaklopkami, podatki v celoti pri nosečnicah ne kažejo večjega tveganja za krvavitve, trombocitopenijo ali osteoporozo v primerjavi s tveganjem, zabeleženim pri nenosečih ženskah (glejte poglavje 4.4).

Če je načrtovana epiduralna anestezija, je priporočljivo pred tem prenehati zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom (glejte poglavje 4.4).

Ker gre benzilalkohol lahko skozi placento, je priporočljivo uporabiti formulacijo, ki ne vsebuje benzilalkohola.

Dojenje

Ni znano, ali se nespremenjeni enoksaparin pri človeku izloča v materinem mleku. Pri doječih podganah je prehajanje enoksaparina in njegovih presnovkov v mleko zelo majhno.

Peroralna absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna. Zdravilo Inhixa se lahko uporablja med obdobjem dojenja.

Plodnost

Kliničnih podatkov o plodnosti v zvezi z natrijevim enoksaparinatom ni. Študije na živalih niso pokazale učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Natrijev enoksaparinat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Natrijev enoksaparinat so ocenili pri več kot 15.000 bolnikih, ki so ga prejeli v kliničnih preskušanjih. To je obsegalo 1.776 primerov za profilakso GVT po ortopedski ali trebušni operaciji pri bolnikih s tveganjem za tromboembolične zaplete, 1.169 za profilakso GVT pri akutno bolnih nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo, 559 za zdravljenje GVT s PE ali brez nje, 1.578 za zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q ter 10.176 za zdravljenje akutnega STEMI.

Sheme uporabe natrijevega enoksaparinata, uporabljene v teh kliničnih preskušanjih, so se razlikovale glede na indikacije. Za profilakso GVT po operaciji in pri akutno bolnih nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo je bil odmerek natrijevega enoksaparinata 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan. Za zdravljenje GVT s PE ali brez nje so bili bolniki, ki so prejeli natrijev enoksaparinat, zdravljeni z odmerkom 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur ali z odmerkom 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) subkutano enkrat na dan. V kliničnih preskušanjih za zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q so bili odmerki 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur, v klinični študij za zdravljenje akutnega STEMI pa je bila shema natrijevega enoksaparinata 3.000 i.e. (30 mg) v intravenskem bolusu, ki mu je sledila uporaba 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur.

V kliničnih preskušanjih so bili najpogostejše zabeleženi neželeni učinki krvavitve, trombocitopenija in trombocitoza (glejte poglavje 4.4 in "Opis izbranih neželenih učinkov", spodaj).

Varnostne značilnosti enoksaparina pri podaljšanem zdravljenju GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom so podobne njegovim varnostnim značilnostim pri zdravljenju GVT in PE.

Poročali so o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP) v povezavi z zdravljenjem z enoksaparinom (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Drugi neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih in zabeleženi po prihodu zdravila na trg, so podrobno navedeni spodaj (* označuje učinke, zabeležene po prihodu zdravila na trg).

Opredelevanje pogostnosti je: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: Krvavitev, hemoragična anemija*, trombocitopenija, trombocitoza

Redki: Eozinofilija*

Redki: Primeri imuno-alergijske trombocitopenije s trombozo; v nekaterih primerih se je kot zaplet tromboze pojavil infarkt organov ali ishemija udov (glejte poglavje 4.4).

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: Alergijska reakcija

Redki: Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vključno s šokom*

Bolezni živčevja

Pogosti: Glavobol*

Žilne bolezni

Redki: Spinalni hematoma* (ali nevraksialni hematoma). Te reakcije so povzročile različno stopnjo nevroloških okvar, vključno z dolgotrajno ali trajno paralizo (glejte poglavje 4.4).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti: Zvišanje jetrnih encimov (v glavnem transaminaz na > 3 -kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti)

Občasni: Hepatocelularna okvara jeter*

Redki: Holestatska okvara jeter*

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: Urtikarija, srbenje, eritem

Občasni: Bulozni dermatitis

Redki: Alopecija*

Redki: Kožni vaskulitis*, nekroza kože*, ki se po navadi pojavi na mestu injiciranja (pred temi pojavi so se po navadi razvili purpura ali infiltrirani in boleči eritematozni plaki).

Vozlički* na mestu injiciranja (vnetni vozlički, ki niso bili cistični skupki enoksaparina). Ti po nekaj dnevih izginejo in zdravljenja zaradi njih bi smeli prekiniti.

Neznana: Akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: Osteoporoza* po dolgotrajnem zdravljenju (več kot 3 mesece)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: Hematom na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, druge reakcije na mestu injiciranja (na primer edem, krvavitev, preobčutljivost, vnetje, masa, bolečina ali reakcija)

Občasni: Lokalno draženje, nekroza kože na mestu injiciranja

Preiskave

Redki: Hiperkaliemija* (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Vključno s hudimi krvavitvami, opisanimi pri največ 4,2 % bolnikov (kirurški bolniki). Nekateri od teh primerov so bili smrtni. Pri kirurških bolnikih so bili krvavitveni zapleti ocenjeni kot hudi: (1) če je krvavitev povzročila pomemben kliničen dogodek, ali (2) če jo je spremljalo znižanje hemoglobina za ≥ 2 g/dl ali transfuzija 2 ali več enot krvnih pripravkov. Retroperitonealne in intrakranialne krvavitve so bile vedno ocenjene kot hude.

Tako kot pri drugih antikoagulansih se krvavitev lahko pojavi v prisotnosti spremljajočih dejavnikov tveganja, npr.: organskih lezij, nagnjenih h krvavitvi, invazivnih posegov ali sočasne uporabe zdravil, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Organski sistem	Profilaksa pri kirurških bolnikih	Profilaksa pri nekirurških bolnikih	Zdravljenje bolnikov z GVT s PE ali brez nje	Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	Zdravljenje bolnikov z nestabilno angino pectoris in MI brez zobca Q	Zdravljenje bolnikov z akutnim STEMI
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Zelo pogosti:</i> Krvavitev ^a <i>Redki:</i> Retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev ^a	<i>Zelo pogosti:</i> Krvavitev ^a <i>Občasni:</i> Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti</i> ^b : Krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev ^a <i>Redki:</i> Retroperitonealna krvavitev	<i>Pogosti:</i> Krvavitev ^a <i>Občasni:</i> Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev

^a: npr. hematoma, ekhimoze drugje kot na mestu injiciranja, hematoma rane, hematurija, epistaksa in gastrointestinalna krvavitev.

^b: pogostost so proučevali v retrospektivni študiji pri 3526 bolnikih (glejte poglavje 5.1)

Trombocitopenija in trombocitoza (glejte poglavje 4.4 Nadziranje števila trombocitov)

Organski sistem	Profilaksa pri kirurških bolnikih	Profilaksa pri nekirurških bolnikih	Zdravljenje bolnikov z GVT s PE ali brez nje	Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	Zdravljenje bolnikov z nestabilno angino pectoris in MI brez zobca Q	Zdravljenje bolnikov z akutnim STEMI
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Zelo pogosti:</i> Trombocitoza ^β <i>Pogosti:</i> Trombocitopenija	<i>Občasni:</i> Trombocitopenija	<i>Zelo pogosti:</i> Trombocitoza ^β <i>Pogosti:</i> Trombocitopenija	<i>Neznani:</i> Trombocitopenija	<i>Občasni:</i> Trombocitopenija	<i>Pogosti:</i> Trombocitoza ^β Trombocitopenija <i>Zelo redki:</i> Imunološka trombocitopenija

^β: Povečanje števila trombocitov > 400 G/L

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega enoksaparinata pri otrocih nista bili dokazani (glejte poglavje 4.2).

Intravensko dajanje benzilalkohola je bilo povezano s hudimi neželenimi dogodki in smrtjo pri novorojenčkih (»sindrom hlastanja za zrakom«) (glejte poglavje 4.3).
Benzilalkohol lahko povzroči tudi toksične reakcije pri dojenčkih in otrocih do 3 let, zaradi povečanega tveganja kopičenja (glejte poglavje 4.3).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Naključno preveliko odmerjanje intravensko, izven telesno ali subkutano uporabljenega natrijevega enoksaparinata lahko povzroči zaplete zaradi krvavitve. Po peroralni uporabi absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna, tudi v primeru zaužitja velikih odmerkov ne.

Ukrepanje

Antikoagulantni učinek je mogoče v veliki meri nevtralizirati s počasnim intravenskim injiciranjem protamina. Odmerek protamina je odvisen od odmerka injiciranega natrijevega enoksaparinata; če je bil natrijev enoksaparinat apliciran v zadnjih 8 urah, 1 mg protamina nevtralizira antikoagulantni učinek 100 i.e./kg (1 mg) natrijevega enoksaparinata. Če je od aplikacije natrijevega enoksaparinata do uporabe protamina preteklo več kot 8 ur, ali če se izkaže, da je potreben drugi odmerek protamina, je mogoče uporabiti infuzijo 0,5 mg protamina na 100 i.e. (1 mg) natrijevega enoksaparinata. Če je od injiciranja natrijevega enoksaparinata minilo več kot 12 ur, utegne biti uporaba protamina nepotrebna. Vendar pa anti-Xa aktivnosti natrijevega enoksaparinata ni mogoče nikoli povsem nevtralizirati niti z velikimi odmerki protamina (največ okrog 60 %) (glejte informacije za predpisovanje soli protamina).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, heparinska skupina, oznaka ATC: B01A B05

Inhixa je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamični učinki

Enoksaparin je NMH s povprečno molekulsko maso približno 4.500 daltonov, pri katerem sta antitrombotično in antikoagulantno delovanje standardnega heparina ločena. Aktivna snov je natrijeva sol.

V prečiščenem sistemu *in vitro* ima natrijev enoksaparinat veliko aktivnost anti-Xa (približno 100 i.e./mg) in majhno aktivnost anti-IIa ali antitrombinsko aktivnost (približno 28 i.e./mg), z razmerjem 3,6. Te

antikoagulantne učinke posreduje antitrombin III (ATIII); posledica je antitrombotično delovanje pri človeku.

Poleg enoksaparinovega delovanja anti-Xa/IIa so pri zdravih osebah, bolnikih in v nekliničnih modelih ugotovili še dodatne antitrombotične in protivnetne lastnosti enoksaparina.

Mednje spada od ATIII odvisno zavrtje drugih koagulacijskih faktorjev, npr. faktorja VIIa, indukcija sproščanja endogenega zaviralca poti tkivnega faktorja (TFPI – *Tissue Factor Pathway Inhibitor*) in zmanjšano sproščanje von Willebrandovega faktorja (vWF) iz žilnega endotelija v krvni obtok. Znano je, da ti faktorji pripomorejo k celotnemu antitrombotičnemu učinku natrijevega enoksaparinata.

Če je natrijev enoksaparinat uporabljen za profilaktično zdravljenje, nima pomembnega vpliva na aPTČ.

Če je uporabljen za kurativno zdravljenje, se lahko aPTČ ob vrhu aktivnosti podaljša na 1,5- do 2,2-kratni kontrolni čas.

Klinična učinkovitost in varnost

Preprečevanje venske tromboembolične bolezni, povezane z operacijami

Podaljšana profilaksa VTE po ortopedskih operacijah

V dvojno slepi študiji podaljšane profilakse pri bolnikih z operativno zamenjavo kolka so 179 bolnikov brez venske tromboembolične bolezni, ki so bili med hospitalizacijo uvodoma zdravljeni z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano, po odpustu za 3 tedne randomizirali na shemo z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan (n = 90) ali na placebo (n = 89). Incidenca GVT je bila med podaljšano profilakso z natrijevim enoksaparinatom značilno manjša kot s placebom in zabeležili niso nobenega primera PE. Ugotovili niso tudi nobene večje krvavitve.

Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Placebo enkrat na dan subkutano n (%)
Vsi zdravljeni bolniki s podaljšano profilakso	90 (100)	89 (100)
Vse VTE (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Vse GVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalne GVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,008

[#]Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,537

V drugi dvojno slepi študiji so 262 bolnikov brez venske tromboembolične bolezni in z operativno zamenjavo kolka, ki so bili med hospitalizacijo uvodoma zdravljeni z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano, po odpustu za 3 tedne randomizirali na shemo z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan (n = 131) ali na placebo (n = 131). Podobno kot v prvi študiji je bila incidenca VTE med podaljšano profilakso značilno manjša z natrijevim enoksaparinatom kot s placebom, in sicer tako za vse VTE (natrijev enoksaparinat 21 [16 %] in placebo 45 [34,4 %], p = 0,001) kot za GVT (natrijev enoksaparinat 8 [6,1 %] in placebo 28 [21,4 %], p = 0,001). Med natrijevim enoksaparinatom in placebom niso ugotovili razlik v večjih krvavitvah.

Podaljšana profilaksa GVT po onkoloških operacijah

Dvojno slepo multicentrično preskušanje je primerjalo štiritedensko in enotedensko shemo profilakse z natrijevim enoksaparinatom glede varnosti in učinkovitosti pri 332 bolnikih, ki so imeli opravljeno elektivno operacijo zaradi raka v trebuhu ali medeničnem predelu. Bolniki so prejeli natrijev enoksaparinat (4.000 i.e. (40 mg) subkutano) na dan od 6 do 10 dni, potem pa so bili randomizirani na prejemanje natrijevega enoksaparinata ali placeba za nadaljnjih 21 dni. Med 25. in 31. dnem je bila opravljena obojestranska venografija; v primeru pojava simptomov venske tromboembolije pa je bila lahko opravljena že prej. Bolnike so spremljali tri mesece. Štiritedenska profilaksa z natrijevim enoksaparinatom po operaciji raka v trebuhu ali medeničnem predelu je v primerjav z enotedensko profilakso z natrijevim enoksaparinatom značilno zmanjšala incidenco venografsko dokazane tromboze. Delež venskih tromboembolij na koncu dvojno slepe faze sta bila 12,0 % (n = 20) v skupini s placebom in 4,8 % (n = 8) v skupini z natrijevim enoksaparinatom, $p = 0,02$. Ta razlika se je ohranila tudi po treh mesecih [13,8 % v primerjavi s 5,5 % (n = 23 v primerjavi z 9), $p = 0,01$]. Med dvojno slepim obdobjem študije in med obdobjem spremljanja ni bilo razlik v deležih krvavitev ali drugih zapletov.

Profilaksa venske tromboembolične bolezni pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo, zaradi katere je mogoče pričakovati omejeno mobilnost

V dvojno slepi, multicentrični študiji vzporednih skupin so natrijev enoksaparinat v odmerkih 2.000 i.e. (20 mg) ali 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano primerjali s placebom za profilakso GVT pri nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo med akutno boleznijo (opredeljeno kot prehojena razdalja < 10 metrov ≤ 3 dni). Študija je vključila bolnike s srčnim popuščanjem (razred III ali IV po NYHA), akutno dihalno odpovedjo ali zapleteno kronično respiratorno insuficienco oz. akutno okužbo ali akutno revmatično boleznijo, če so imeli vsaj en dejavnik tveganja za VTE (starost ≥ 75 let, rak, predhodna VTE, debelost, varikozne vene, hormonsko zdravljenje, kronično srčno popuščanje ali kronična dihalna odpoved).

Skupno sta bila v študijo vključena 1.102 bolnika in 1.073 bolnikov je bilo zdravljenih. Zdravljenje se je nadaljevalo od 6 do 14 dni (mediano trajanje 7 dni). Natrijev enoksaparinat v odmerku 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano je zmanjšal incidenco VTE značilno bolj kot placebo. Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 2.000 i.e. (20 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Natrijev enoksaparinat 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Placebo n (%)
Vsi zdravljeni nekirurški bolniki med akutno boleznijo	287 (100)	291(100)	288 (100)
Vse VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Vse GVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalne GVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venski tromboembolični dogodki; obsegali so GVT, PE in smrt, za katero je bilo ocenjeno, da je posledica tromboembolije

* Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,0002

Približno 3 mesece po vključitvi je ostala incidenca VTE v terapevtski skupini s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata značilno manjša kot v skupini s placebom.

Pojavljane vse krvavitve je bilo v skupini s placebom 8,6 %, v skupini z 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata 11,7 % in v skupini s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata 12,6 %, večjih krvavitev pa v prvi 1,1 %, v drugi 0,3 % in v tretji 1,7 %.

Zdravljenje GVT s pljučno embolijo ali brez nje

V multicentrični študiji vzporednih skupin so 900 bolnikov z akutno GVT spodnje okončine, s PE ali brez nje, randomizirali na bolnišnično zdravljenje (i) z natrijevim enoksaparinatom 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano, (ii) z natrijevim enoksaparinatom 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur subkutano ali (iii) z intravenskim bolusom heparina (5.000 i.e.), ki mu je sledilo stalno infundiranje (uporabljeno tako, da je bil dosežen aPTČ od 55 do 85 sekund). Skupno je bilo v študiji randomiziranih 900 bolnikov in vsi so bili zdravljeni. Vsi bolniki so prejeli tudi natrijev varfarinat (odmerek prilagojen protrombinskemu času, tako da je bilo doseženo INR od 2,0 do 3,0), z začetkom v 72 urah po uvedbi natrijevega enoksaparinata ali običajnega heparinskega zdravljenja in z nadaljevanjem 90 dni. Natrijev enoksaparinat ali običajno heparinsko zdravljenje so uporabljali najmanj 5 dni in dokler ni bilo doseženo ciljno INR natrijevega varfarinata.

Obe shemi z natrijevim enoksaparinatom sta bili enakovredni običajnemu heparinskemu zdravljenju, kar zadeva zmanjšanje tveganja za ponovno vensko tromboembolijo (GVT in/ali PE). Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano n (%)	Natrijev enoksaparinat 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan subkutano n (%)	Heparin - glede na aPTČ prilagojeno intravensko zdravljenje n (%)
Vsi zdravljeni bolniki z GVT, s PE ali brez nje	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Vse VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Samo GVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalne GVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venski tromboembolični dogodek (GVT in/ali PE)

*95-odstotna intervala zaupanja za razliko med zdravljenji za vse VTE sta bila:

- natrijev enoksaparinat enkrat na dan v primerjavi s heparinom (-3,0 do 3,5)
- natrijev enoksaparinat na 12 ur v primerjavi s heparinom (-4,2 do 1,7)

Večjih krvavitev je bilo v skupini s 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) natrijevega enoksaparinata enkrat na dan 1,7 %, v skupini s 100 i.e./kg (1 mg/kg) natrijevega enoksaparinata dvakrat na dan 1,3 % in v skupini s heparinom 2,1 %.

Podaljšano zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njenega ponovnega pojava pri bolnikih z aktivnim rakom

V kliničnih preskušanjih z omejenim številom bolnikov je bil delež ponovitve VTE pri bolnikih, zdravljenih z enoksaparinom enkrat ali dvakrat na dan v obdobju 3 do 6 mesecev, primerljiv z deležem pri bolnikih, zdravljenih z varfarinom.

Učinkovitost v realnih življenjskih okoliščinah je bila ocenjena pri 4451 bolnikih s simptomatsko VTE in aktivnim rakom iz večnacionalnega registra bolnikov z VTE in drugimi vrstami tromboze (RIETE). 3526 bolnikov je prejelo enoksaparin subkutano v obdobju do 6 mesecev, 925 bolnikov pa je prejelo

tinzaparin ali dalteparin subkutano. Od 3526 bolnikov, ki so bili zdravljeni z enoksaparinom, je 891 bolnikov prejelo začetno zdravljenje z odmerkom 1,5 mg/kg enkrat na dan in podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev (enkrat na dan, samostojno), 1854 bolnikov je prejelo začetni odmerek 1,0 mg/kg dvakrat na dan in podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev (dvakrat na dan, samostojno), 687 bolnikov pa je prejelo začetno zdravljenje z odmerkom 1,0 mg/kg dvakrat na dan in nato odmerek 1,5 mg/kg enkrat na dan (dvakrat na dan-enkrat na dan) kot tudi podaljšano zdravljenje v obdobju do 6 mesecev. Do trenutka spremembe sheme uporabe, je povprečno zdravljenje trajalo 17 dni, mediano zdravljenje pa 8 dni. Občutnih razlik glede deleža ponovitve VTE med dvema skupinama ni bilo (glejte preglednico), enoksaparin pa je ustrezal vnaprej določenemu kriteriju za neinferiornost 1,5 (HR prilagojen glede na ustrezne spremenljivke 0,817, 95-odstotni interval zaupanja: 0,499-1,336). Statistika med dvema skupinama ni pokazala občutnih razlik v relativnem tveganju za večje (smrtonosne in nesmrtonosne) krvavitve in za vse vzroke smrti (glejte preglednico).

Preglednica. Izidi varnosti in učinkovitosti iz študije RIETECAT

Izid	Enoksaparin n = 3526	Drugi NMH n = 925	Prilagojena razmerja ogroženosti za enoksaparin/ostale NMH [95-odstotni interval zaupanja]
Ponovitev VTE	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Večja krvavitev	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Manjša krvavitev	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Splošno število smrti	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

Pregled izidov po shemah zdravljenja iz študije RIETECAT, opravljene pri bolnikih, ki so zaključili 6-mesečno zdravljenje, je na voljo spodaj:

Preglednica. 6-mesečni izidi pri bolnikih, ki so zaključili 6-mesečno zdravljenje, po shemah zdravljenja

Izid N (%) (95-odstotni interval zaupanja)	Enoksaparin, vse sheme	Enoksaparin, vse sheme					NMH, dovoljeni v EU
		Enoksaparin, enkrat na dan	Enoksaparin, dvakrat na dan	Enoksaparin, dvakrat do enkrat na dan	Enoksaparin, enkrat do dvakrat na dan	Enoksaparin, več kot en prehod	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Ponovitev VTE	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 %)
Večja krvavitev (smrtonosna in nesmrtonosna)	111 (7,8 %) (6,4 % - 9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 % - 9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 % - 12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 % - 7,3 %)	1 (7,1 %) (0 % - 22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5 % - 27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 % - 6,1 %)
Manjše klinično	87 (6,1 %)	26 (5,9 %)	33 (6,2 %)	23 (5,7 %)	1 (7,1 %)	4 (10,3 %)	24 (5,6 %)

pomembne krvavitve	(4,8 % - 7,3 %)	(3,7 % - 8,0 %)	(4,2 % - 8,3 %)	(3,4 % - 7,9 %)	(0 % - 22,6 %)	(0,3 % - 20,2 %)	(3,4 % - 7,8 %)
Vsi vzroki smrti	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 %)
Smrtna pljučna embolija ali smrt zaradi krvavitve	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 %)
* Vsi podatki s 95-odstotnim intervalom zaupanja							

Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST

V veliki multicentrični študiji so 3.171 bolnikov, vključenih v akutni fazi nestabilne angine pectoris ali miokardnega infarkta brez zobca Q, randomizirali na prejemanje natrijevega enoksaparinata 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur ali nefrakcioniranega heparina intravensko s prilagoditvijo glede na aPTČ. V obeh skupinah so bolniki prejeli tudi 100 do 325 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan. Bolniki so se morali zdraviti v bolnišnici najmanj 2 dni in največ 8 dni, dokler se klinično stanje ni stabiliziralo, ni bila izvedena revaskularizacija ali bolnik ni bil odpuščen iz bolnišnice. Bolnike so morali spremljati do 30 dni. Natrijev enoksaparinat je v primerjavi s heparinom značilno zmanjšal skupno incidenco angine pectoris, miokardnega infarkta in smrti, z zmanjšanjem z 19,8 na 16,6 % (relativno zmanjšanje za 16,2 %) 14. dan. To zmanjšanje skupne incidence se je ohranilo po 30 dneh (s 23,3 na 19,8 %, relativno zmanjšanje tveganja 15 %).

Značilnih razlik glede večjih krvavitev ni bilo, čeprav so bile krvavitve na mestu subkutane injekcije pogostejše.

Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST

V veliki multicentrični študiji so 20.479 bolnikov s STEMI, primernih za fibrinolitično zdravljenje, za 48 ur randomizirali ali na natrijev enoksaparinat v enkratnem intravenskem bolusu 3.000 i.e. (30 mg) ter 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano, čemur je sledilo subkutano injiciranje 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur ali na nefrakcionirani heparin intravensko glede na aPTČ. Vsi bolniki so poleg tega vsaj 30 dni dobivali tudi acetilsalicilno kislino. Odmerjanje natrijevega enoksaparinata je bilo prilagojeno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in starejših bolnikih, starih vsaj 75 let. Subkutane injekcije natrijevega enoksaparinata so dobivali do odpusta iz bolnišnice ali največ osem dni (kar od tega je bilo prej).

4.716 bolnikom so naredili perkutano koronarno intervencijo in dobili so antitrombotično podporo s slepljenim zdravilom v preskušanju. Zato je morala biti za bolnike na natrijevem enoksaparinatu PKI narejena na natrijevem enoksaparinatu (brez menjave) in po shemi, oblikovani v predhodnih študijah – tj. brez dodatnega odmerjanja, če je bila zadnja subkutana uporaba manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, in intravenski bolus 30 i.e./kg (0,3 mg/kg) natrijevega enoksaparinata, če je bila zadnja subkutana uporaba več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Natrijev enoksaparinat je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom značilno zmanjšal incidenco primarnega opazovanega dogodka, sestavljenega dogodka smrti zaradi katerega koli vzroka ali ponovnega miokardnega infarkta v prvih 30 dneh po randomizaciji [9,9 odstotka v skupini z natrijevim enoksaparinom in 12,0 odstotkov v skupini z nefrakcioniranim heparinom] s 17-odstotnim relativnim zmanjšanjem tveganja ($p < 0,001$).

Koristi zdravljenja z natrijevim enoksaparinom, ki so se kazale s številnimi izidi učinkovitosti, so se pojavile po 48 urah: ob tem času je bilo relativno tveganje za ponovni miokardni infarkt 35 odstotkov manjše kot z nefrakcioniranim heparinom ($p < 0,001$).

Ugodni učinek natrijevega enoksaparinata na primarni opazovani dogodek je bil konsistenten po vseh ključnih podskupinah, vključno s starostjo, spolom, mestom infarkta, anamnezo sladkorne bolezni, anamnezo predhodnega miokardnega infarkta, vrsto uporabljenega fibrinolitika in časom do zdravljenja z zdravilom v preskušanju.

Natrijev enoksaparinat je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom pokazal značilno terapevtsko korist pri bolnikih, ki so imeli perkutano koronarno intervencijo v 30 dneh po randomizaciji (23-odstotno relativno zmanjšanje tveganja) ali so bili zdravljeni konzervativno (15-odstotno relativno zmanjšanje tveganja, $p = 0,27$ za interakcijo).

Delež sestavljenega opazovanega dogodka smrti, ponovnega miokardnega infarkta ali intrakranialne krvavitve (mera neto klinične koristi) v 30 dneh je bil v skupini z natrijevim enoksaparinatom značilno manjši (10,1 %) kot v skupini s heparinom (12,2 %) ($p < 0,0001$), kar pomeni 17 % relativno zmanjšanje tveganja v korist zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom.

Incidenca večjih krvavitev je bila po 30 dneh v skupini z natrijevim enoksaparinatom značilno večja (2,1 %, $p < 0,0001$) kot v skupini s heparinom (1,4 %). Incidenca gastrointestinalnih krvavitev je bila v skupini z natrijevim enoksaparinatom večja (0,5 %) kot v skupini s heparinom (0,1 %), incidenca intrakranialnih krvavitev pa je bila v obeh skupinah podobna (0,8 % z natrijevim enoksaparinatom in 0,7 % s heparinom). Ugodni učinek natrijevega enoksaparinata na primarni opazovani dogodek, ugotovljen v prvih 30 dneh, se je ohranil med 12-mesečnim obdobjem spremljanja.

Okvara jeter

Glede na podatke iz literature je uporaba 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh B-C) varna in učinkovita za preprečevanje portalne venske tromboze. Zavedati pa se je treba, da imajo v literaturi objavljene študije lahko svoje omejitve. Pri bolnikih z okvaro jeter je potrebna previdnost, ker imajo ti bolniki večjo možnost za krvavitve (glejte poglavje 4.4), pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh A, B in C) pa niso izvedli formalnih študij za ugotavljanje odmerka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne značilnosti

Farmakokinetične parametre natrijevega enoksaparinata so raziskali predvsem, kar zadeva časovni potek plazemske aktivnosti anti-Xa, pa tudi aktivnosti anti-IIa, in sicer v priporočenih razponih odmerkov po enkratni in ponavljajoči se subkutani uporabi ter po enkratni intravenski uporabi. Farmakokinetična aktivnost anti-Xa in anti-IIa je bila kvantitativno določena z validiranimi amidolitičnimi metodami.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost natrijevega enoksaparinata po subkutani injekciji je na podlagi aktivnosti anti-Xa skoraj 100 %.

Uporabiti je mogoče različne odmerke in oblike ter odmerne sheme.

Povprečna največja aktivnost anti-Xa v plazmi se pojavi od 3 do 5 ur po subkutanem injiciranju in doseže po enkratni subkutani uporabi 2.000 i.e. (20 mg) približno 0,2 anti-Xa i.e./ml, po 4.000 i.e. (40 mg) približno 0,4 anti-Xa i.e./ml, po 100 i.e./kg (1 mg/kg) približno 1,0 anti-Xa i.e./ml in po 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) približno 1,3 anti-Xa i.e./ml.

Intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg), ki mu je takoj sledila subkutana uporaba 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur, je dosegel uvodno največjo raven aktivnosti anti-Xa 1,16 i.e./ml ($n = 16$) in povprečno izpostavljenost, ki je ustrezala 88 % tiste v stanju dinamičnega ravnovesja. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo drugi dan zdravljenja.

Po ponavljajoči se subkutani uporabi 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan in 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan pri zdravih prostovoljcih je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo 2. dan, povprečno razmerje izpostavljenosti pa je približno 15 % večje kot po enkratnem odmerku. Po ponavljajoči se subkutani uporabi 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo od 3. do 4. dne. Povprečna izpostavljenost je približno 65 % večja kot po enkratnem odmerku, povprečna največja raven aktivnosti anti-Xa je približno 1,2 i.e./ml in povprečna najmanjša raven okoli 0,52 i.e./ml.

Injicirana količina in koncentracija odmerka v razponu od 100 do 200 mg/ml pri zdravih prostovoljcih ne vplivata na farmakokinetične parametre.

Kaže, da je farmakokinetika natrijevega enoksaparinata v priporočenem območju odmerka linearna. Intraindividualna in interindividualna variabilnost sta majhni. Po ponavljajoči se subkutani uporabi se zdravilo ne kopiči.

Plazemska aktivnost anti-IIa je po subkutani uporabi približno desetkrat manjša kot aktivnost anti-Xa. Povprečna največja raven aktivnosti anti-IIa se pojavi približno 3 do 4 ure po subkutanim injiciranjem in doseže po večkratni uporabi 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan 0,13 i.e./ml in po uporabi 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan 0,19 i.e./ml.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata je približno 4,3 litra in je podoben volumnu krvi.

Biotransformacija

Natrijev enoksaparinat se presnovi predvsem v jetrih z desulfuracijo in/ali depolimerizacijo v vrste z manjšo molekulsko maso in veliko manjšo biološko močjo.

Izločanje

Natrijev enoksaparinat je snov z majhnim očistkom; povprečni očistek anti-Xa iz plazme po 6-urni intravenski infuziji 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) je 0,74 l/h.

Kaže, da je odstranjevanje enofazno; razpolovni čas je od 5 ur po uporabi enkratnega subkutanega odmerka do približno 7 ur po ponavljajočem se odmerjanju.

Ledvični očistek aktivnih fragmentov predstavlja okrog 10 % uporabljenega odmerka, celotno ledvično izločanje aktivnih in neaktivnih fragmentov pa 40 % odmerka.

Posebne populacije

Starejše osebe

Na podlagi rezultatov analize populacijske farmakokinetike se kinetični profil natrijevega enoksaparinata pri starejših preiskovancih ne razlikuje od tistega pri mlajših, če je delovanje ledvic normalno. Ker pa je znano, da se delovanje ledvic s starostjo zmanjšuje, je odstranjevanje natrijevega enoksaparinata pri starejših bolnikih lahko upočasnjeno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

V raziskavi bolnikov z napredovalo cirozo, zdravljenih s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata enkrat na dan, je bila hujša okvara jeter (ocenjena s kategorijami po Child-Pughu) povezana z zmanjšanjem največje aktivnosti anti-Xa. To zmanjšanje so pripisali predvsem zmanjšanju ravni ATIII zaradi zmanjšane sinteze ATIII pri bolnikih z okvaro jeter.

Okvara ledvic

V stanju dinamičnega ravnovesja so ugotovili linearno povezanost med plazemskim očistkom anti-Xa in očistkom kreatinina, kar kaže na zmanjšan očistek natrijevega enoksaparinata pri bolnikih z zmanjšanim

delovanjem ledvic. Izpostavljenost anti-Xa, kot jo kaže AUC, je po ponavljajoči se subkutani uporabi odmerkov 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan pri blagi (očistek kreatinina 50-80 ml/min) in zmerni (očistek kreatinina 30-50 ml/min) okvari ledvic malenkostno povečana. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je AUC v stanju dinamičnega ravnovesja bistveno večja, povprečno za 65 % po večkratni subkutani uporabi odmerkov 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Hemodializa

Farmakokinetika natrijevega enoksaparinata je bila po enkratnih intravenskih odmerkih 25 i.e., 50 i.e. ali 100 i.e./kg (0,25, 0,50 ali 1,0 mg/kg) podobna kot v kontrolni populaciji, toda AUC je bila dvakrat večja kot v kontrolni populaciji.

Telesna masa

Po večkratni subkutani uporabi 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan je povprečna AUC aktivnosti anti-Xa v stanju dinamičnega ravnovesja pri debelih zdravih prostovoljcih (ITM 30-48 kg/m²) malenkostno večja kot pri nedebljih kontrolnih osebah, največja raven aktivnosti anti-Xa v plazmi pa ni povečana. Pri debelih osebah je za telesno maso korigirani očistek po subkutani uporabi manjši.

Če so uporabili odmerjanje, ki ni bilo korigirano za telesno maso, so po enkratnem subkutanem odmerku 4.000 i.e. (40 mg) ugotovili izpostavljenost anti-Xa, ki je bila pri ženskah z majhno telesno maso (< 45 kg) 52 % večja in pri moških z majhno telesno maso (< 57 kg) 27 % večja kot pri kontrolnih osebah z normalno telesno maso (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Med sočasno uporabljenim natrijevim enoksaparinatom in trombolitiki niso opazili farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Poleg antikoagulantnega učinka natrijevega enoksaparinata niso ugotovili znakov neželenih učinkov ne v 13-tedenski študiji toksičnosti subkutane uporabe 15 mg/kg/dan pri podganah in psih ne v 26-tedenskih študiji toksičnosti subkutane in intravenske uporabe 10 mg/kg/dan pri podganah in opicah.

Natrijev enoksaparinat v testiranjih *in vitro* (vključno z Amesovim testom in testom naprednih mutacij na mišjih limfomskih celicah) ni pokazal mutagenosti; prav tako na podlagi *in vitro* testa kromosomskih aberacij človeških limfocitov ter *in vitro* testa kromosomskih aberacij na podganjem kostnem mozgu ni pokazal klastogenosti.

Študije odmerkov do 30 mg/kg/dan natrijevega enoksaparinata, izvedene pri brejih podganah in kuncih, niso pokazale teratogenih učinkov ali fetotoksičnosti. Ugotovljeno je bilo, da natrijev enoksaparinat v subkutanih odmerkih do 20 mg/kg/dan ne vpliva na plodnost ali sposobnost razmnoževanja podganjih samcev in samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Benzilalkohol

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Subkutano injiciranje

Zdravilo se ne sme mešati z drugimi zdravili.

Intravensko (bolusno) injiciranje – (samo za indikacijo akutni STEMI)

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

Po prvem odprtju

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 28 dni pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega stališča, lahko zdravilo po odprtju shranjujete največ 28 dni pod temperaturo 25 °C. Drugi čas in pogoji shranjevanja so odgovornost uporabnika.

Po razredčitvi z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali 5% raztopino glukoze za injiciranje

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 8 ur pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega stališča, razen če metoda redčenja ne izključuje tveganja mikrobne kontaminacije, je treba zdravilo porabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml raztopine v viali iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I, zatesnjeni z gumijasto zaporko za iglo in bela aluminijasto-plastičnim pokrovčkom v kartonski škatli.

Pakiranja s 1 ali 5 vialami, ki vsebujejo 10 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Natrijev enoksaparinat lahko varno dajemo z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali 5 % glukoze v vodi za injiciranje (glejte poglavje 4.2).

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1132/081

EU/1/16/1132/082

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15/09/2016

Datum zadnjega podaljšanja: 26/08/2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Group Co., Ltd.
No. 1 Rongtian Road, Kengzi Sub-district
Pingshan District, Shenzhen
518122, Ljudska republika Kitajska

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varšava
Poljska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (pakiranja po 1, 2, 6, 10, 20, 50 ali 90)

1. IME ZDRAVILA

Inhixa 2.000 i.e. (20 mg)/0,2 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
natrijev enoksaparinat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,2 ml) vsebuje 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje.

1 napolnjena injekcijska brizga

2 napolnjeni injekcijski brizgi

6 napolnjenih injekcijskih brizg

10 napolnjenih injekcijskih brizg

20 napolnjenih injekcijskih brizg

50 napolnjenih injekcijskih brizg

2 napolnjeni injekcijski brizgi z varnostno zaščito za iglo

6 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

10 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

20 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

50 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

90 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

6 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

10 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

20 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

2 napolnjeni injekcijski brizgi z UltraSafe Passive varnostno zaščito za iglo

6 napolnjenih injekcijskih brizg z UltraSafe Passive varnostno zaščito za iglo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana, intravenska uporaba

izven telesna uporaba (v dializnem obtoku)

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Razredčeno raztopino porabite v 8 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Inhixa 2.000 i.e. (20 mg)/0,2 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}

SN: {številka}

NN: {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA

Inhixa 2.000 i.e. (20 mg)/0,2 ml raztopina za injiciranje
natrijev enoksaparinat
Subkutana, IV in izventelesna uporaba

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Techdow

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Inhixa 2.000 i.e. (20 mg)/0,2 ml raztopina za injiciranje
natrijev enoksaparinat
Subkutana, IV in izventelesna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA PO (pakiranja po 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 ali 90)

1. IME ZDRAVILA

Inhixa 4.000 i.e. (40 mg)/0,4 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
natrijev enoksaparinat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,4 ml) vsebuje 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje.

2 napolnjeni injekcijski brizgi

5 napolnjenih injekcijskih brizg

6 napolnjenih injekcijskih brizg

10 napolnjenih injekcijskih brizg

20 napolnjenih injekcijskih brizg

30 napolnjenih injekcijskih brizg

50 napolnjenih injekcijskih brizg

2 napolnjeni injekcijski brizgi z varnostno zaščito za iglo

5 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

6 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

10 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

20 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

30 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

50 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

90 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

2 napolnjeni injekcijski brizgi z ročnim ščitnikom za igle

6 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

10 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

20 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

50 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

2 napolnjeni injekcijski brizgi z UltraSafe Passive varnostno zaščito za iglo

6 napolnjenih injekcijskih brizg z UltraSafe Passive varnostno zaščito za iglo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana, intravenska uporaba

izventelesna uporaba (v dializnem obtoku)

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Razredčeno raztopino porabite v 8 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1132/003
EU/1/16/1132/066
EU/1/16/1132/035
EU/1/16/1132/004
EU/1/16/1132/116
EU/1/16/1132/043
EU/1/16/1132/068
EU/1/16/1132/013
EU/1/16/1132/067
EU/1/16/1132/036
EU/1/16/1132/014
EU/1/16/1132/024
EU/1/16/1132/044
EU/1/16/1132/025

EU/1/16/1132/052
EU/1/16/1132/096
EU/1/16/1132/086
EU/1/16/1132/091
EU/1/16/1132/097
EU/1/16/1132/098
EU/1/16/1132/055
EU/1/16/1132/056

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Inhixa 4.000 i.e. (40 mg)/0,4 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}
NN: {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA

Inhixa 4.000 i.e. (40 mg)/0,4 ml raztopina za injiciranje
natrijev enoksaparinat
Subkutana, IV in izventelesna uporaba

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Techdow

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Inhixa 4.000 i.e. (40 mg)/0,4 ml raztopina za injiciranje
natrijev enoksaparinat
Subkutana, IV in izventelesna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA PO (pakiranja po 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 ali 50)

1. IME ZDRAVILA

Inhixa 6.000 i.e. (60 mg)/0,6 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
natrijev enoksaparinat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,6 ml) vsebuje 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje.

2 napolnjeni injekcijski brizgi

6 napolnjenih injekcijskih brizg

10 napolnjenih injekcijskih brizg

12 napolnjenih injekcijskih brizg

20 napolnjenih injekcijskih brizg

24 napolnjenih injekcijskih brizg

30 napolnjenih injekcijskih brizg

50 napolnjenih injekcijskih brizg

2 napolnjeni injekcijski brizgi z varnostno zaščito za iglo

6 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

10 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

12 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

20 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

24 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

30 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

50 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

6 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

10 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

12 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

20 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

24 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

50 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

2 napolnjeni injekcijski brizgi z UltraSafe Passive varnostno zaščito za iglo

10 napolnjenih injekcijskih brizg z UltraSafe Passive varnostno zaščito za iglo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana, intravenska uporaba
izventelesa uporaba (v dializnem obtoku)

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Razredčeno raztopino porabite v 8 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1132/005
EU/1/16/1132/037
EU/1/16/1132/006
EU/1/16/1132/045
EU/1/16/1132/083
EU/1/16/1132/015
EU/1/16/1132/038
EU/1/16/1132/016
EU/1/16/1132/026

EU/1/16/1132/027
EU/1/16/1132/028
EU/1/16/1132/046
EU/1/16/1132/111
EU/1/16/1132/087
EU/1/16/1132/092
EU/1/16/1132/099
EU/1/16/1132/100
EU/1/16/1132/101
EU/1/16/1132/102
EU/1/16/1132/057
EU/1/16/1132/058
EU/1/16/1132/118
EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Inhixa 6.000 i.e. (60 mg)/0,6 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}

SN: {številka}

NN: {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA

Inhixa 6.000 i.e. (60 mg)/0,6 ml raztopina za injiciranje
natrijev enoksaparinat
Subkutana, IV in izventelesna uporaba

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Techdow

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Inhixa 6.000 i.e. (60 mg)/0,6 ml raztopina za injiciranje
natrijev enoksaparinat
Subkutana, IV in izventelesna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA PO (pakiranja po 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 ali 50)

1. IME ZDRAVILA

Inhixa 8.000 i.e. (80 mg)/0,8 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski raztopini natrijev enoksaparinat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,8 ml) vsebuje 8.000 i.e. (80 mg) natrijevega enoksaparinata

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje.

2 napolnjeni injekcijski brizgi

6 napolnjenih injekcijskih brizg

10 napolnjenih injekcijskih brizg

12 napolnjenih injekcijskih brizg

20 napolnjenih injekcijskih brizg

24 napolnjenih injekcijskih brizg

30 napolnjenih injekcijskih brizg

50 napolnjenih injekcijskih brizg

2 napolnjeni injekcijski brizgi z varnostno zaščito za iglo

6 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

10 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

12 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

20 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

24 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

30 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

50 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

6 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

10 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

12 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

20 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

24 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

50 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

2 napolnjeni injekcijski brizgi z UltraSafe Passive varnostno zaščito za iglo

10 napolnjenih injekcijskih brizg z UltraSafe Passive varnostno zaščito za iglo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana, intravenska uporaba
izven telesna uporaba (v dializnem obtoku)

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Razredčeno raztopino porabite v 8 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1132/007
EU/1/16/1132/039
EU/1/16/1132/008
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029
EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/030

EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093
EU/1/16/1132/103
EU/1/16/1132/104
EU/1/16/1132/105
EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Inhixa 8.000 i.e. (80 mg)/0,8 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}
NN: {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA

Inhixa 8.000 i.e. (80 mg)/0,8 ml raztopina za injiciranje
natrijev enoksaparinat
Subkutana, IV in izventelesna uporaba

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Techdow

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Inhixa 8.000 i.e. (80 mg)/0,8 ml raztopina za injiciranje
natrijev enoksaparinat
Subkutana, IV in izventelesna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA PO (pakiranja po 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 ali 90)

1. IME ZDRAVILA

Inhixa 10.000 i.e. (100 mg)/1 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
natrijev enoksaparinat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga (1 ml) vsebuje 10.000 i.e. (100 mg) natrijevega enoksaparinata

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje.

2 napolnjeni injekcijski brizgi

6 napolnjenih injekcijskih brizg

10 napolnjenih injekcijskih brizg

12 napolnjenih injekcijskih brizg

20 napolnjenih injekcijskih brizg

24 napolnjenih injekcijskih brizg

30 napolnjenih injekcijskih brizg

50 napolnjenih injekcijskih brizg

90 napolnjenih injekcijskih brizg

2 napolnjeni injekcijski brizgi z varnostno zaščito za iglo

6 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

10 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

12 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

20 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

24 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

30 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

50 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

6 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

10 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

12 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

20 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

24 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

50 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle

2 napolnjeni injekcijski brizgi z UltraSafe Passive varnostno zaščito za iglo

10 napolnjenih injekcijskih brizg z UltraSafe Passive varnostno zaščito za iglo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana, intravenska uporaba
izventelesa uporaba (v dializnem obtoku)

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Razredčeno raztopino porabite v 8 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/031

EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/032
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/115
EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094
EU/1/16/1132/107
EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Inhixa 10.000 i.e. (100 mg)/1 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}

SN: {številka}

NN: {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA

Inhixa 10.000 i.e. (100 mg) v 1,0-ml raztopina za injiciranje
natrijev enoksaparinat
Subkutana, IV in izventelesna uporaba

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Techdow

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA
--

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE
--

Inhixa 10.000 i.e. (100 mg) v 1,0-ml raztopina za injiciranje
natrijev enoksaparinat
Subkutana, IV in izventelesna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (pakiranja po 2, 10 ali 30)****1. IME ZDRAVILA**

Inhixa 12.000 i.e. (120 mg)/0,8 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
natrijev enoksaparinat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,8 ml) vsebuje 12.000 i.e. (120 mg) natrijevega enoksaparinata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje.
2 napolnjeni injekcijski brizgi
10 napolnjenih injekcijskih brizg
30 napolnjenih injekcijskih brizg
10 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo
30 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Subkutana, intravenska uporaba.
Izventesna uporaba (v dializnem obtoku).

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Razredčeno raztopino porabite v 8 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1132/069
EU/1/16/1132/076
EU/1/16/1132/075
EU/1/16/1132/077
EU/1/16/1132/073

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Inhixa 12.000 i.e. (120 mg)/0,8 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC: {številka}

SN: {številka}

NN: {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA

Inhixa 12.000 i.e. (120 mg)/0,8 ml raztopina za injiciranje
natrijev enoksaparinat
Subkutana, IV in izventelesna uporaba

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Techdow

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Inhixa 12.000 i.e. (120 mg)/0,8 ml raztopina za injiciranje
natrijev enoksaparinat
Subkutana, IV in izventelesna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (pakiranja po 2, 10 ali 30)****1. IME ZDRAVILA**

Inhixa 15.000 i.e. (150 mg)/1 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
natrijev enoksaparinat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga (1 ml) vsebuje 15.000 i.e. (150 mg) natrijevega enoksaparinata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje.
2 napolnjeni injekcijski brizgi
10 napolnjenih injekcijskih brizg
30 napolnjenih injekcijskih brizg
10 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo
30 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Subkutana, intravenska uporaba.
Izventesna uporaba (v dializnem obtoku).

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Razredčeno raztopino porabite v 8 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/080
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/070

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Inhixa 15.000 i.e. (150 mg)/ ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC: {številka}

SN: {številka}

NN: {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA

Inhixa 15.000 i.e. (150 mg)/1 ml raztopina za injiciranje
natrijev enoksaparinat
Subkutana, IV in izven telesna uporaba

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Techdow

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Inhixa 15.000 i.e. (150 mg)/1 ml raztopina za injiciranje
natrijev enoksaparinat
Subkutana, IV in izventelesna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA VEČODMERNEGA VSEBNIKA****1. IME ZDRAVILA**

Inhixa 30.000 i.e. (300 mg)/3 ml raztopina za injiciranje v večodmernem vsebniku
natrijev enoksaparinat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En ml vsebuje 10.000 i.e. (100 mg) natrijevega enoksaparinata.
Ena viala (3 ml) vsebuje 30.000 i.e. (300 mg) natrijevega enoksaparinata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Benzilalkohol (za več informacij glejte navodilo za uporabo).
Voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
subkutana, intravenska uporaba
izventesna uporaba (v dializnem obtoku)

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Vsebinsko večodmerne viala porabite v 28 dneh po odprtju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1132/071

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Inhixa 30.000 i.e. (300 mg)/3 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}
NN: {številka}

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
VEČODMERNEGA VSEBNIKA**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Inhixa 30.000 i.e. (300 mg)/3 ml raztopina za injiciranje v večodmernem vsebniku
natrijev enoksaparinat
Subkutana, IV in izventelesna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA VEČODMERNEGA VSEBNIKA****1. IME ZDRAVILA**

Inhixa 50.000 i.e. (500 mg)/5 ml raztopina za injiciranje v večodmernem vsebniku
natrijev enoksaparinat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En ml vsebuje 10.000 i.e. (100 mg) natrijevega enoksaparinata.
Ena viala (5 ml) vsebuje 50.000 i.e. (500 mg) natrijevega enoksaparinata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Benzilalkohol (za več informacij glejte navodilo za uporabo).
Voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje
5 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
subkutana, intravenska uporaba
izventesna uporaba (v dializnem obtoku)

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Vsebino večodmerne viala porabite v 28 dneh po odprtju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1132/072

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Inhixa 50.000 i.e. (500 mg)/5 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}
NN: {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
VEČODMERNE GA VSEBNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Inhixa 50.000 i.e. (500 mg)/5 ml raztopina za injiciranje v večodmernem vsebniku
natrijev enoksaparinat
Subkutana, IV in izventelesna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA VEČODMERNE GA VSEBNIKA****1. IME ZDRAVILA**

Inhixa 100.000 i.e. (1000 mg)/10 ml raztopina za injiciranje v večodmernem vsebniku
natrijev enoksaparinat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En ml vsebuje 10.000 i.e. (100 mg) natrijevega enoksaparinata.
Ena viala (10 ml) vsebuje 100.000 i.e. (1000 mg) natrijevega enoksaparinata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Benzilalkohol (za več informacij glejte navodilo za uporabo).
Voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje
1 viala
5 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
subkutana, intravenska uporaba
izven telesna uporaba (v dializnem obtoku)

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Vsebino večodmerne viala porabite v 28 dneh po odprtju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Inhixa 100.000 i.e. (1000 mg)/10 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}

NN: {števila}

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
VEČODMERNEGA VSEBNIKA**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Inhixa 100.000 i.e. (1000 mg)/10 ml raztopina za injiciranje v večodmernem vsebniku
natrijev enoksaparinat
Subkutana, IV in izventelesna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Inhixa 2.000 i.e. (20 mg)/0,2 ml raztopina za injiciranje
Inhixa 4.000 i.e. (40 mg)/0,4 mL raztopina za injiciranje
Inhixa 6.000 i.e. (60 mg)/0,6 mL raztopina za injiciranje
Inhixa 8.000 i.e. (80 mg)/0,8 mL raztopina za injiciranje
Inhixa 10.000 i.e. (100 mg)/1 mL raztopina za injiciranje
natrijev enoksaparinat

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Inhixa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Inhixa
3. Kako uporabljati zdravilo Inhixa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Inhixa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Inhixa in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Inhixa vsebuje učinkovino natrijev enoksaparinat, ki je nizkomolekularni heparin (NMH).

Inhixa deluje na dva načina:

- 1) Zavira nadaljnjo rast obstoječih krvnih strdkov. Vašemu telesu pomaga razgraditi strdke, da vas ti ne bodo več ogrožali.
- 2) Preprečuje nastanek krvnih strdkov v krvi.

Zdravilo Inhixa se uporablja za:

- Zdravljenje krvnih strdkov v vaši krvi
- Ustavitev nastajanja krvnih strdkov v krvi v naslednjih okoliščinah:
 - Pred operacijami in po njih
 - Če imate akutno bolezen in vas čaka obdobje omejene možnosti gibanja (mobilnosti)
 - Če ste zaradi raka utrpeli krvi strdek – da preprečite nastanek novih strdkov
 - Če imate nestabilno angino pectoris (motnjo, pri kateri v srce ne pride dovolj krvi)
 - Po srčnem infarktu

Ustavitev nastajanja krvnih strdkov v cevkah dializne naprave (uporablja se pri osebah, ki imajo hude težave z ledvicami).

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Inhixa

Ne uporabljajte zdravila Inhixa

- Če ste alergični na natrijev enoksaparinat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Med znaki alergijske reakcije so: izpuščaj, težave s požiranjem ali dihanjem, oteklost ustnic, obraza, žrela ali jezika.
- Če ste alergični na heparin ali druge nizkomolekularne heparine, npr. na nadroparin, tinzaparin ali dalteparin.
- Če ste imeli v zadnjih 100 dneh reakcijo na heparin, ki je povzročila hudo zmanjšanje števila trombocitov (krvnih ploščic) – takšno reakcijo imenujemo s heparinom izzvana trombocitopenija – ali če imate v krvi protitelesa proti enoksaparinu.
- Če močno krvavite ali imate kakšno motnjo, ki jo spremlja veliko tveganje za krvavitev (npr. razjedo na želodcu, nedavno operacijo na možganih ali očeh), vključno z nedavno možgansko kapjo zaradi možganske krvavitve.
- Če uporabljate Inhixa za zdravljenje krvnih strdkov in imate v 24 urah predvideno spinalno anestezijo, epiduralno anestezijo ali lumbalno punkcijo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila Inhixa **se ne sme uporabljati medsebojno zamenljivo** z drugimi zdravili iz skupine nizkomolekularnih heparinov. Ta zdravila namreč niso povsem enaka ter nimajo enake aktivnost in navodil za uporabo.

Pred uporabo zdravila Inhixa se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste kdaj imeli reakcijo na heparin, ki vam je povzročila hudo zmanjšanje števila trombocitov
- če boste prejeli spinalno ali epiduralno anestezijo ali lumbalno punkcijo (glejte Operacije in anestezija): upoštevati je treba zakasnitev med uporabo zdravila Inhixa in tem postopkom.
- če imate umetno srčno zaklopko
- če imate endokarditis (okužbo notranje plasti srčne stene)
- če ste kdaj imeli razjedo na želodcu
- če ste nedavno imeli možgansko kap
- če imate visok krvni tlak
- če imate sladkorno bolezen ali imate zaradi sladkorne bolezni težave z žilami v očeh (to imenujemo diabetična retinopatija)
- če ste pred kratkim imeli operacijo oči ali možganov
- če ste starejša oseba (ste starejši od 65 let), še zlasti, če ste starejši od 75 let
- če imate težave z ledvicami
- če imate težave z jetri
- če imate premajhno ali preveliko telesno maso
- če imate v krvi visoko koncentracijo kalija (to je mogoče preveriti s preiskavo krvi)
- če trenutno uporabljate zdravila, ki vplivajo na strjevanje krvi (glejte spodaj – poglavje Druga zdravila in Inhixa).

Pred začetkom uporabe tega zdravila in v presledkih med zdravljenjem boste morda opravili **preiskavo krvi**, s katero bo zdravnik kontroliral število trombocitov (krvnih ploščic) in kalija v krvi.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Varnost in učinkovitost zdravila Inhixa pri otrocih in mladostnikih nista bili ocenjeni.

Druga zdravila in zdravilo Inhixa

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če uporabljate ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

- Varfarin – drugo antikoagulantno zdravilo, ki se uporablja za redčenje krvi.

- Acetilsalicilno kislino (znano tudi kot aspirin ali ASA), klopido­grel ali druga zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov (glejte tudi "Menjava antikoagulantnih zdravil" v poglavju 3).
- Injekcije dekstrana – uporablja se kot nadomestek krvi.
- Ibuprofen, diklofenak, ketorolak ali druga zdravila, ki jih imenujemo nesteroidna protivnetna zdravila in se uporabljajo za zdravljenje bolečin in otekanja pri artritisu in drugih boleznih.
- Prednizolon, deksametazon ali druga zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje astme, revmatoidnega artritisa in drugih bolezni.
- Zdravila, ki povečajo koncentracijo kalija v krvi, na primer kalijeve soli, tablete za odvajanje vode, nekatera zdravila za težave s srcem.

Operacije in anestezija

Če imate predvideno spinalno punkcijo ali operacijo, pri kateri se uporablja spinalna ali epiduralna anestezija, morate zdravniku povedati, da uporabljate zdravilo Inhixa. Glejte tudi "Ne uporabljajte zdravila Inhixa". Prav tako morate zdravniku povedati, če imate kakšne težave s hrbtenico, ali če ste kdaj imeli operacijo na hrbtenici.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, domnevate, da ste noseči ali nameravate zanositi, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste noseči in imate mehansko srčno zaklopko, imate lahko večje tveganje za nastanek krvnih strdkov. Zdravnik se mora z vami o tem pogovoriti.

Če dojite ali nameravate dojit, se morate posvetovati z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Inhixa ne vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Sledljivost

Pomembno je voditi evidenco o serijski številki vašega zdravila Inhixa. Vsakič, ko dobite nov paket zdravila Inhixa, si zato zapišite datum in številko serije (ki se nahaja na embalaži za oznako »Lot«) in varno shranite te podatke.

Zdravilo Inhixa vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako uporabljati zdravilo Inhixa

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Prejemanje tega zdravila

- Običajno vam bo zdravilo Inhixa dal zdravnik ali medicinska sestra. To zdravilo je namreč treba injicirati.
 - Ko boste odšli domov, boste morda morali še naprej uporabljati zdravilo Inhixa in si ga boste morali dajati sami (glejte spodnja navodila, kako to naredite).
 - Zdravilo Inhixa se po navadi injicira pod kožo (subkutano).
 - Po določenih vrstah srčnega infarkta ali operacijah se zdravilo Inhixa lahko injicira v veno (intravensko).
 - Zdravilo Inhixa se lahko na začetku dialize da v cevko, ki vodi iz telesa (v arterijsko linijo).
- Zdravila Inhixa ne injicirajte v mišico.

Koliko zdravila boste dobili

- Zdravnik bo določil, koliko zdravila Inhixa boste dobili. Odmerek bo odvisen od razloga, zaradi katerega dobivate zdravilo.
- Če imate težave z ledvicami, boste lahko dobili manjšo količino zdravila Inhixa.

1. Zdravljenje krvnih strdkov v krvi

- Običajen odmerek je 150 i.e. (1,5 mg) na kilogram telesne mase na dan ali 100 i.e. (1 mg) na kilogram telesne mase dvakrat na dan.
- Zdravnik bo določil, koliko časa morate prejemati zdravilo Inhixa.

2. Ustavitev nastajanja krvnih strdkov v krvi v naslednjih okoliščinah:

❖ Ob operacijah ali obdobjih omejene mobilnosti zaradi bolezni

- Odmerek bo odvisen od verjetnosti, da se vam pojavi strdek. Dobili boste 2.000 i.e. (20 mg) ali 4.000 i.e. (40 mg) zdravila Inhixa na dan.
- Če imate predvideno operacijo, boste prvo injekcijo po navadi dobili 2 uri ali 12 ur pred operacijo.
- Če imate zaradi bolezni omejeno mobilnost, boste po navadi dobili 4.000 i.e. (40 mg) zdravila Inhixa na dan.
- Zdravnik bo določil, koliko časa morate prejemati zdravilo Inhixa.

❖ Po srčnem infarktu

Zdravilo Inhixa se lahko uporablja za dve različni vrsti srčnega infarkta: STEMI (srčni infarkt z dvigom spojnice ST) ali ne-STEMI (NSTEMI). Količina zdravila Inhixa, ki jo boste dobili, bo odvisna od vaše starosti in od vrste srčnega infarkta, ki ste jo imeli.

Srčni infarkt vrste NSTEMI

- Običajen odmerek je 100 i.e. (1 mg) na kilogram telesne mase na 12 ur.
- Praviloma vam bo zdravnik poleg tega predpisal tudi acetilsalicilno kislino (aspirin).
- Zdravnik bo določil, koliko časa morate prejemati zdravilo Inhixa.

Srčni infarkt vrste STEMI, če ste mlajši od 75 let:

- Začetni odmerek 3.000 i.e. (30 mg) zdravila Inhixa boste dobili kot injekcijo v veno.
- Obenem boste dobili zdravilo Inhixa tudi v injekciji pod kožo (subkutano). Običajen odmerek je 100 i.e. (1 mg) na kilogram telesne mase na 12 ur.
- Praviloma vam bo zdravnik poleg tega predpisal tudi acetilsalicilno kislino (aspirin).
- Zdravnik bo določil, koliko časa morate prejemati zdravilo Inhixa.

Srčni infarkt vrste STEMI, če ste stari 75 let ali več:

- Običajen odmerek je 75 i.e. (0,75 mg) na kilogram telesne mase na 12 ur.
- Največji odmerek zdravila Inhixa, uporabljen v prvih dveh injekcijah, je 7.500 i.e. (75 mg).
- Zdravnik bo določil, koliko časa morate prejemati zdravilo Inhixa.

Pri bolnikih, ki so jim opravili poseg, imenovan perkutana koronarna intervencija (PKI):

Odvisno od tega, kdaj ste nazadnje dobili zdravilo Inhixa, se zdravnik lahko odloči za dodaten odmerek zdravila Inhixa pred PKI. Dobili ga boste z injekcijo v veno.

3. Preprečitev nastajanje krvnih strdkov v cevkah dializne naprave

- Običajen odmerek je 100 i.e. (1 mg) na kilogram telesne mase.
- Zdravilo Inhixa se na začetku dialize da v cevko, ki vodi iz telesa (v arterijsko linijo). Ta količina po navadi zadošča za 4-urno dializo. Vendar vam zdravnik lahko da dodaten odmerek od 50 do 100 i.e. (0,5 do 1 mg) na kilogram telesne mase, če je to potrebno.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo brez pripomočka za zaščito igle

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

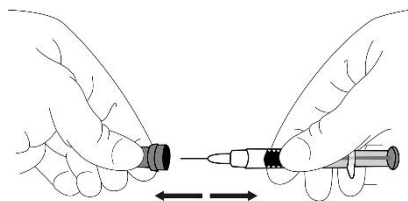
- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte samo pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.
- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

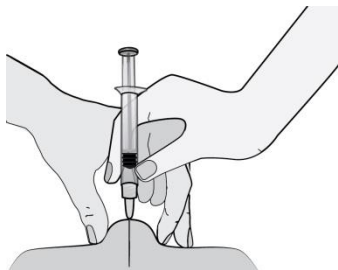


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnite bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven.



Podplutbe preprečite tako, da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, ga odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo s pripomočkom za zaščito igle

Vaša napolnjena injekcijska igla je opremljena s pripomočkom za zaščito igle, ki služi za zaščito pred vbodom z iglo.

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.

- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

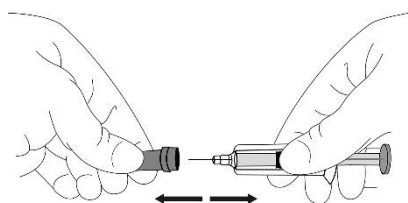
Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

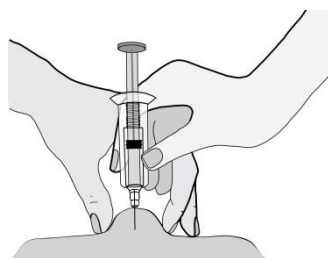


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

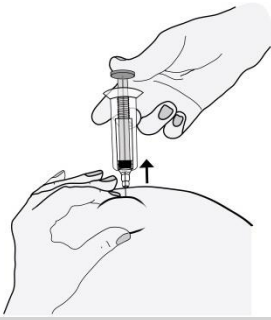
Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnite bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

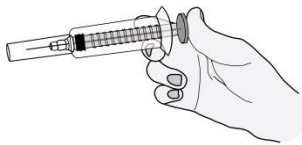
- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven. Ne prenehajte pritiskati na bat!



Podplutbe preprečite, tako da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10)** Močno stisnite bat. Varovalo konice, ki je v obliki plastičnega valja, bo avtomatsko zdrsnilo na konico in jo v celoti pokrilo.

"CLICK"



- 11)** Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, ga odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo z UltraSafe pripomočkom za zaščito igle

Vaša napolnjena injekcijska igla je opremljena s UltraSafe Passive pripomočkom za zaščito igle, ki služi za zaščito pred vbodom z iglo.

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del

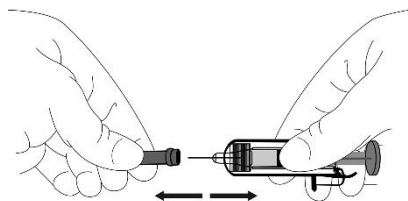
trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.

- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavrzite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

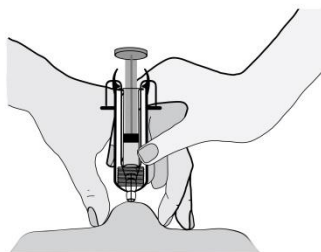


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

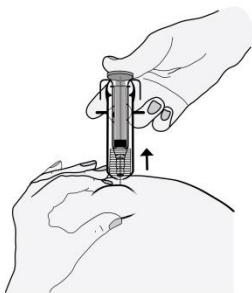
Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnite bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven. Ne prenehajte pritiskati na bat!



Podplutbe preprečite, tako da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Izpustite bat in pustite, da se brizga pomakne navzor, dokler celotna igla ni pokrita in se ne zaskoči.



- 11) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, ga odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo z ročno aktiviranim pripomočkom za zaščito igle

Vaša napolnjena injekcijska igla je opremljena z ročno aktiviranim pripomočkom za zaščito igle, ki služi za zaščito pred vbodom z iglo.

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

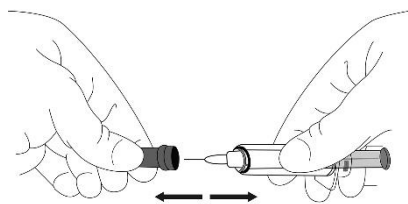
- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.

- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

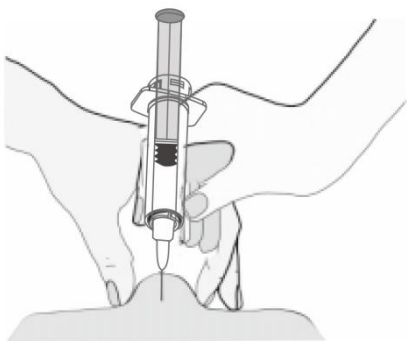


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.

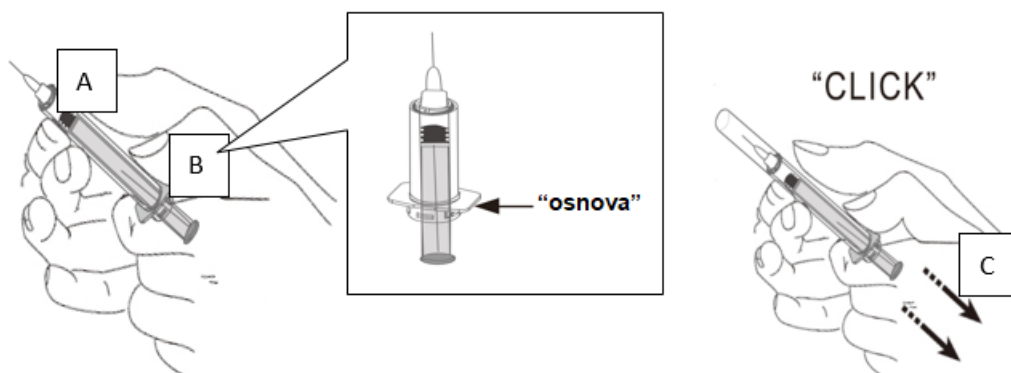


- 8) S palcem pritisnite bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.
- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven. Ne prenehajte pritiskati na bat!



Podplutbe preprečite, tako da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10)** Z eno roko trdno držite cev brizge (A). Z drugo roko primite podlago, "krila" brizge (B) in povlecite podlago, dokler ne zaslišite klika (C). Zdaj je uporabljena igla popolnoma zaščitena.



- 11)** Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, ga odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Menjava antikoagulantnih zdravil

- *Prehod z zdravila Inhixa na sredstva za redčenje krvi, imenovana antagonisti vitamina K (npr. varfarin)*
Zdravnik vam bo naročil, da opravite preiskavo krvi, imenovano INR, in vam bo glede na to povedal, kdaj naj nehate uporabljati zdravilo Inhixa.
- *Prehod s sredstev za redčenje krvi, imenovanih antagonisti vitamina K (npr. varfarin) na zdravilo Inhixa*
Prenehajte jemati antagonist vitamina K. Zdravnik vam bo naročil, da opravite preiskavo krvi, imenovano INR, in vam bo glede na to povedal, kdaj začnete uporabljati zdravilo Inhixa.
- *Prehod z zdravila Inhixa na zdravljenje z neposrednim peroralnim antikoagulansom (npr. apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban)*
Nehajte jemati zdravilo Inhixa. Neposredni peroralni antikoagulans začnite jemati 0 do 2 uri pred časom, ko bi bila na vrsti naslednja injekcija zdravila Inhixa, nato nadaljujte kot običajno.

- *Prehod z zdravljenja z neposrednim peroralnim antikoagulansom na zdravilo Inhixa*
Nehajte jemati neposredni peroralni antikoagulans. Zdravljenja z zdravilom Inhixa ne začnite prej kot 12 ur po zadnjem odmerku neposrednega peroralnega antikoagulansa.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Inhixa, kot bi smeli:

Če menite, da ste uporabili preveč ali premalo zdravila Inhixa, nemudoma obvestite svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, tudi če nimate nobenih težav. Če si otrok po nesreči injicira ali zaužije zdravilo Inhixa, ga nemudoma peljite v bolnišnično ambulanto za nujno pomoč.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Inhixa

Če si pozabite dati odmerek, ga morate dati, čim se spomnite. Ne dajte si na en dan dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljenega. Vodenje dnevnika vam bo pomagalo, da ne boste izpustili nobenega odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Inhixa

Če imate kakšna dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se obrnite na zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Pomembno je, da injekcije zdravila Inhixa uporabljate, dokler vam zdravnik ne naroči, da prenehajte. Če zdravilo prenehate uporabljati, se vam lahko pojavi krvni strdek, to pa je lahko zelo nevarno.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Tako kot druga antikoagulantna zdravila (zdravila proti strjevanju krvi) lahko tudi zdravilo Inhixa povzroči krvavitve, ki so lahko celo smrtno nevarne. V nekaterih primerih takšne krvavitve niso očitne.

Če se vam pojavi krvavitev, ki se ne ustavi sama od sebe, ali če se vam pojavijo znaki prekomerne krvavitve (izredna šibkost, utrujenost, bledica, omotica, glavobol ali nepojasnjeno otekanje), se takoj posvetujte z zdravnikom.

Zdravnik se lahko odloči, da vas bo natančno nadzoroval, ali da vam bo spremenil zdravilo.

Nehajte uporabljati zdravilo Inhixa in se takoj posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če se vam pojavi kakršen koli znak hude alergijske reakcije (na primer težko dihanje, oteklost ustnic, ust, žrela ali oči).

Nemudoma prenehajte z uporabo enoksaparina in poiščite nujno zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih simptomov:

- Rdeč, luskast izpuščaj s podkožnimi bulicami in mehurji, ki jih spremlja povišana telesna temperatura. Simptomi se običajno pojavijo na začetku zdravljenja (akutna generalizirana eksantemska pustuloza).

Zdravniku morate nemudoma povedati

- Če imate kakršen koli znak zamažitve žile s krvnim strdkom, na primer:
 - krčevite bolečine, pordelost, toploto ali oteklost ene noge – to so simptomi globoke venske tromboze,
 - težko dihanje, bolečino v prsih, omedlevico ali izkašljevanje krvi – to so simptomi pljučne embolije.
- Če imate boleč izpuščaj s temno rdečimi podkožnimi pegami, ki ne izginejo, če nanje pritisnete.

Zdravnik vas lahko pošlje na preiskavo krvi za kontrolo števila trombocitov.

Celotni seznam možnih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- Krvavitve
- Zvišanje jetrnih encimov.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- Bolj kot po navadi ste nagnjeni k podplutbam. Vzrok tega je lahko premajhno število trombocitov.
- Rožnate lise na koži. Verjetnost zanje je večja v predelih, kamor ste si injicirali zdravilo Inhixa.
- Izpuščaj na koži (koprivnica)
- Srbeča pordela koža
- Podplutba ali bolečina na mestu injiciranja
- Zmanjšanje števila rdečih krvnih celic
- Veliko število trombocitov v krvi
- Glavobol

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- Nenaden hud glavobol. To je lahko znak krvavitve v možganih.
- Občutek občutljivosti in oteklosti v trebuhu. Morda imate krvavitev v trebuhu.
- Velike, rdeče kožna znamenja nepravilnih oblik, z mehurji ali brez njih.
- Draženje kože (lokalno draženje).
- Porumenelost kože ali očesnih beločnic ali če urin postane temnejši. Lahko gre za težave z jetri.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- Huda alergijska reakcija. Med znaki so lahko: izpuščaj, težave s požiranjem ali dihanjem, oteklost ustnic, obraza, žrela ali jezika.
- Zvišanje kalija v krvi. To je verjetneje pri osebah, ki imajo težave z ledvicami ali sladkorno bolezen. Zdravnik lahko to preveri s preiskavo krvi.
- Večje število belih krvnih celic, ki se imenujejo eozinofilci, v krvi. Zdravnik lahko to preveri s preiskavo krvi.
- Izpadanje las.
- Osteoporoza (stanje, povezano z večjo verjetnostjo za zlome krvi) po dolgotrajni uporabi.
- Mravljinčenje, omrtvičenost in mišična šibkost (predvsem v spodnjem delu telesa), če ste imeli spinalno punkcijo ali spinalno anestezijo.
- Izguba nadzora nad sečnim mehurjem ali črevesjem (tako da ne morete obvladati odvajanja).
- Trda gмотa ali bula na mestu injiciranja.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Inhixa

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki ali škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.
Raztopino po redčenju porabite v 8 urah.

Zdravila ne uporabite, če opazite spremembe v videzu raztopine.

Napolnjene injekcijske brizge zdravila Inhixa vsebujejo en sam odmerek. Neporabljeno zdravilo je treba v celoti zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Inhixa

- Zdravilna učinkovina je natrijev enoksaparinat.
En ml vsebuje 10.000 i.e. (100 mg) natrijevega enoksaparinata.
Ena 0,2-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata.
Ena 0,4-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata.
Ena 0,6-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata.
Ena 0,8-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 8.000 i.e. (80 mg) natrijevega enoksaparinata.
Ena 1-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10.000 i.e. (100 mg) natrijevega enoksaparinata
- Druga sestavina zdravila je voda za injekcije.

Izgled zdravila Inhixa in vsebina pakiranja

Inhixa 2.000 i.e. (20 mg)/0,2 mL je 0,2 ml raztopine v:

- injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutyla in z modrim polipropilenskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z napravo za preprečevanje vboda po injiciranju ali ročni ščitnik igle; ali
- injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutyla in z belym polikarbonatskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z UltraSafe Passive napravo za preprečevanje vboda po injiciranju.

Pakirano v škatlah po:

- 1 napolnjena injekcijska brizga in 2, 6, 10, 20 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg
- 2, 6, 10, 20, 50 in 90 napolnjenih injekcijskih brizg s pripomočkom za zaščito igle
- 6, 10 in 20 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle
- 2 in 6 napolnjenih injekcijskih brizg s UltraSafe Passive pripomočkom za zaščito igle

Inhixa 4.000 i.e. (40 mg)/0,4 mL je 0,4 ml raztopine v:

- injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutyla in z modrim polipropilenskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z napravo za preprečevanje vboda po injiciranju ali ročni ščitnik igle; ali
- injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutyla in z belym polikarbonatskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z UltraSafe Passive napravo za preprečevanje vboda po injiciranju.

Pakirano v škatlah po:

- 2, 5, 6, 10, 20, 30 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 in 90 napolnjenih injekcijskih brizg s pripomočkom za zaščito igle
- 2, 6, 10, 20 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle
- 2 in 6 napolnjenih injekcijskih brizg s UltraSafe Passive pripomočkom za zaščito igle

Inhixa 6.000 i.e. (60 mg)/0,6 mL je 0,6 ml raztopine v:

- injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutila in z modrim polipropilenskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z napravo za preprečevanje vboda po injiciranju ali ročni ščitnik igle; ali
- injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutila in z belym polikarbonatskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z UltraSafe Passive napravo za preprečevanje vboda po injiciranju.

Pakirano v škatlah po:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg s pripomočkom za zaščito igle
- 6, 10, 12, 20, 24 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle
- 2 in 10 napolnjenih injekcijskih brizg s UltraSafe Passive pripomočkom za zaščito igle

Inhixa 8.000 i.e. (80 mg)/0,8 mL je 0,8 ml raztopine v:

- injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutila in z modrim polipropilenskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z napravo za preprečevanje vboda po injiciranju ali ročni ščitnik igle; ali
- injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutila in z belym polikarbonatskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z UltraSafe Passive napravo za preprečevanje vboda po injiciranju.

Pakirano v škatlah po:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg s pripomočkom za zaščito igle
- 6, 10, 12, 20, 24 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle
- 2 in 10 napolnjenih injekcijskih brizg s UltraSafe Passive pripomočkom za zaščito igle

Inhixa 10.000 i.e. (100 mg)/1 mL je 1 ml raztopine v:

- injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutila in z modrim polipropilenskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z napravo za preprečevanje vboda po injiciranju ali ročni ščitnik igle; ali
- injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutila in z belym polikarbonatskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z UltraSafe Passive napravo za preprečevanje vboda po injiciranju.

Pakirano v škatlah po:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 in 90 napolnjenih injekcijskih brizg
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg s pripomočkom za zaščito igle
- 6, 10, 12, 20, 24 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim ščitnikom za igle
- 2 in 10 napolnjenih injekcijskih brizg s UltraSafe Passive pripomočkom za zaščito igle

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Techdow Pharma Netherlands B.V.

Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)

1077 XV Amsterdam

Nizozemska

Proizvajalec

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varšava
Poljska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Lietuva

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

България

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Luxembourg/Luxemburg

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

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

Ireland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia

Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος

MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

România

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>

Navodilo za uporabo

Inhixa 12.000 i.e. (120 mg)/0,8 ml raztopina za injiciranje

Inhixa 15.000 i.e. (150 mg)/1 mL raztopina za injiciranje

natrijev enoksaparinat

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Inhixa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Inhixa
3. Kako uporabljati zdravilo Inhixa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Inhixa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Inhixa in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Inhixa vsebuje učinkovino natrijev enoksaparinat, ki je nizkomolekularni heparin (NMH).

Inhixa deluje na dva načina.

- 1) Zavira nadaljnjo rast obstoječih krvnih strdkov. Vašemu telesu pomaga razgraditi strdke, da vas ti ne bodo več ogrožali.
- 2) Preprečuje nastanek krvnih strdkov v krvi.

Zdravilo Inhixa se uporablja za:

- Zdravljenje krvnih strdkov v vaši krvi
- Ustavitev nastajanja krvnih strdkov v krvi v naslednjih okoliščinah:
 - Pred operacijami in po njih
 - Če imate akutno bolezen in vas čaka obdobje omejene možnosti gibanja (mobilnosti)
 - Če ste zaradi raka utrpeli krvi strdek – da preprečite nastanek novih strdkov
 - Če imate nestabilno angino pectoris (motnjo, pri kateri v srce ne pride dovolj krvi)
 - Po srčnem infarktu

Preprečitev nastajanja krvnih strdkov v cevkah dializne naprave (uporablja se pri osebah, ki imajo hude težave z ledvicami).

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Inhixa

Ne uporabljajte zdravila Inhixa

- Če ste alergični na natrijev enoksaparinat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Med znaki alergijske reakcije so: izpuščaj, težave s požiranjem ali dihanjem, oteklost ustnic, obraza, žrela ali jezika.
- Če ste alergični na heparin ali druge nizkomolekularne heparine, npr. na nadroparin, tinzaparin ali dalteparin.
- Če ste imeli v zadnjih 100 dneh reakcijo na heparin, ki je povzročila hudo zmanjšanje števila trombocitov (krvnih ploščic) – takšno reakcijo imenujemo s heparinom izzvana trombocitopenija – ali če imate v krvi protitelesa proti enoksaparinu.
- Če močno krvavite ali imate kakšno motnjo, ki jo spremlja veliko tveganje za krvavitev (npr. razjedo na želodcu, nedavno operacijo na možganih ali očeh), vključno z nedavno možgansko kapjo zaradi možganske krvavitve.
- Če uporabljate Inhixa za zdravljenje krvnih strdkov in imate v 24 urah predvideno spinalno anestezijo, epiduralno anestezijo ali lumbalno punkcijo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila Inhixa **se ne sme uporabljati medsebojno zamenljivo** z drugimi zdravili iz skupine nizkomolekularnih heparinov. Ta zdravila namreč niso povsem enaka ter nimajo enake aktivnost in navodil za uporabo.

Pred uporabo zdravila Inhixa se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste kdaj imeli reakcijo na heparin, ki vam je povzročila hudo zmanjšanje števila trombocitov
- če boste prejeli spinalno ali epiduralno anestezijo ali lumbalno punkcijo (glejte Operacije in anestezija): upoštevati je treba zakasnitev med uporabo zdravila Inhixa in tem postopkom.
- če imate umetno srčno zaklopko
- če imate endokarditis (okužbo notranje plasti srčne stene)
- če ste kdaj imeli razjedo na želodcu
- če ste nedavno imeli možgansko kap
- če imate visok krvni tlak
- če imate sladkorno bolezen ali imate zaradi sladkorne bolezni težave z žilami v očeh (to imenujemo diabetična retinopatija)
- če ste pred kratkim imeli operacijo oči ali možganov
- če ste starejša oseba (ste starejši od 65 let), še zlasti, če ste starejši od 75 let
- če imate težave z ledvicami
- če imate težave z jetri
- če imate premajhno ali preveliko telesno maso
- če imate v krvi visoko koncentracijo kalija (to je mogoče preveriti s preiskavo krvi)
- če trenutno uporabljate zdravila, ki vplivajo na strjevanje krvi (glejte spodaj – poglavje Druga zdravila in Inhixa).

Pred začetkom uporabe tega zdravila in v presledkih med zdravljenjem boste morda opravili preiskavo krvi, s katero bo zdravnik kontroliral število trombocitov (krvnih ploščic) in kalija v krvi.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Varnost in učinkovitost zdravila Inhixa pri otrocih in mladostnikih nista bili ocenjeni.

Druga zdravila in zdravilo Inhixa

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če uporabljate ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

- Varfarin – drugo antikoagulantno zdravilo, ki se uporablja za redčenje krvi.

- Acetilsalicilno kislino (znana tudi kot aspirin ali ASA), klopidogetrel ali druga zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov (glejte tudi "Menjava antikoagulantnih zdravil" v poglavju 3).
- Injekcije dekstrana – uporablja se kot nadomestek krvi.
- Ibuprofen, diklofenak, ketorolak ali druga zdravila, ki jih imenujemo nesteroidna protivnetna zdravila in se uporabljajo za zdravljenje bolečin in otekanja pri artritisu in drugih boleznih.
- Prednizolon, deksametazon ali druga zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje astme, revmatoidnega artritisa in drugih bolezni.
- Zdravila, ki povečajo koncentracijo kalija v krvi, na primer kalijeve soli, tablete za odvajanje vode, nekatera zdravila za težave s srcem.

Operacije in anestezija

Če imate predvideno spinalno punkcijo ali operacijo, pri kateri se uporablja spinalna ali epiduralna anestezija, morate zdravniku povedati, da uporabljate zdravilo Inhixa. Glejte tudi "Ne uporabljajte zdravila Inhixa". Prav tako morate zdravniku povedati, če imate kakšne težave s hrbtenico, ali če ste kdaj imeli operacijo na hrbtenici.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, domnevate, da ste noseči ali nameravate zanositi, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste noseči in imate mehansko srčno zaklopko, imate lahko večje tveganje za nastanek krvnih strdkov. Zdravnik se mora z vami o tem pogovoriti.

Če dojite ali nameravate dojit, se morate posvetovati z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Inhixa ne vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Sledljivost

Pomembno je voditi evidenco o serijski številki vašega zdravila Inhixa. Vsakič, ko dobite nov paket zdravila Inhixa, si zato zapišite datum in številko serije (ki se nahaja na embalaži za oznako »Lot«) in varno shranite te podatke.

Zdravilo Inhixa vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako uporabljati zdravilo Inhixa

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Prejemanje tega zdravila

- Običajno vam bo zdravilo Inhixa dal zdravnik ali medicinska sestra. To zdravilo je namreč treba injicirati.
 - Ko boste odšli domov, boste morda morali še naprej uporabljati zdravilo Inhixa in si ga boste morali dajati sami (glejte spodnja navodila, kako to naredite).
 - Zdravilo Inhixa se po navadi injicira pod kožo (subkutano).
 - Po določenih vrstah srčnega infarkta ali operacijah se zdravilo Inhixa lahko injicira v veno (intravensko).
 - Zdravilo Inhixa se lahko na začetku dialize da v cevko, ki vodi iz telesa (v arterijsko linijo).
- Zdravila Inhixa ne injicirajte v mišico.

Koliko zdravila boste dobili

- Zdravnik bo določil, koliko zdravila Inhixa boste dobili. Odmerek bo odvisen od razloga, zaradi katerega dobivate zdravilo.
- Če imate težave z ledvicami, boste lahko dobili manjšo količino zdravila Inhixa.

1. Zdravljenje krvnih strdkov v krvi

- Običajen odmerek je 150 i.e. (1,5 mg) na kilogram telesne mase na dan ali 100 i.e. (1 mg) na kilogram telesne mase dvakrat na dan.
- Zdravnik bo določil, koliko časa morate prejemati zdravilo Inhixa.

2. Ustavitev nastajanja krvnih strdkov v krvi v naslednjih okoliščinah:

❖ Ob operacijah ali obdobjih omejene mobilnosti zaradi bolezni

- Odmerek bo odvisen od verjetnosti, da se vam pojavi strdek. Dobili boste 2.000 i.e. (20 mg) ali 4.000 i.e. (40 mg) zdravila Inhixa na dan.
- Če imate predvideno operacijo, boste prvo injekcijo po navadi dobili 2 uri ali 12 ur pred operacijo.
- Če imate zaradi bolezni omejeno mobilnost, boste po navadi dobili 4.000 i.e. (40 mg) zdravila Inhixa na dan.
- Zdravnik bo določil, koliko časa morate prejemati zdravilo Inhixa.

❖ Po srčnem infarktu

Zdravilo Inhixa se lahko uporablja za dve različni vrsti srčnega infarkta: STEMI (srčni infarkt z dvigom spojnice ST) ali ne-STEMI (NSTEMI). Količina zdravila Inhixa, ki jo boste dobili, bo odvisna od vaše starosti in od vrste srčnega infarkta, ki ste jo imeli.

Srčni infarkt vrste NSTEMI

- Običajen odmerek je 100 i.e. (1 mg) na kilogram telesne mase na 12 ur.
- Praviloma vam bo zdravnik poleg tega predpisal tudi acetilsalicilno kislino (aspirin).
- Zdravnik bo določil, koliko časa morate prejemati zdravilo Inhixa.

Srčni infarkt vrste STEMI, če ste mlajši od 75 let:

- Začetni odmerek 3.000 i.e. (30 mg) zdravila Inhixa boste dobili kot injekcijo v veno.
- Obenem boste dobili zdravilo Inhixa tudi v injekciji pod kožo (subkutano). Običajen odmerek je 100 i.e. (1 mg) na kilogram telesne mase na 12 ur.
- Praviloma vam bo zdravnik poleg tega predpisal tudi acetilsalicilno kislino (aspirin).
- Zdravnik bo določil, koliko časa morate prejemati zdravilo Inhixa.

Srčni infarkt vrste STEMI, če ste stari 75 let ali več:

- Običajen odmerek je 75 i.e. (0,75 mg) na kilogram telesne mase na 12 ur.
- Največji odmerek zdravila Inhixa, uporabljen v prvih dveh injekcijah, je 7.500 i.e. (75 mg).
- Zdravnik bo določil, koliko časa morate prejemati zdravilo Inhixa.

Pri bolnikih, ki so jim opravili poseg, imenovan perkutana koronarna intervencija (PKI):

Odvisno od tega, kdaj ste nazadnje dobili zdravilo Inhixa, se zdravnik lahko odloči za dodaten odmerek zdravila Inhixa pred PKI. Dobili ga boste z injekcijo v veno.

3. Preprečitev nastajanje krvnih strdkov v cevkah dializne naprave

- Običajen odmerek je 100 i.e. (1 mg) na kilogram telesne mase.
- Zdravilo Inhixa se na začetku dialize da v cevko, ki vodi iz telesa (v arterijsko linijo). Ta količina po navadi zadošča za 4-urno dializo. Vendar vam zdravnik lahko da dodaten odmerek od 50 do 100 i.e. (0,5 do 1 mg) na kilogram telesne mase, če je to potrebno.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo brez pripomočka za zaščito igle

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

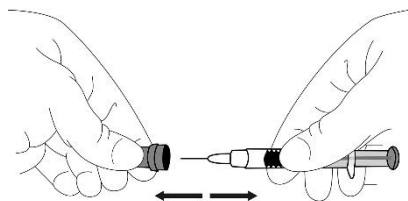
- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte samo pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).
- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

- 4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.
- 5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

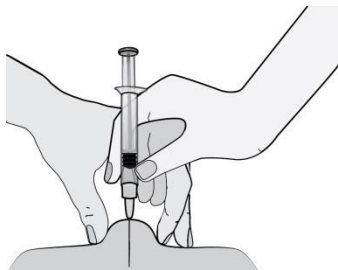


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

- 6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

- 7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



- 8) S palcem pritisnite bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

- 9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven.



Podplutbe preprečite tako, da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

- 10) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Kako si injicirate zdravilo Inhixa z napolnjeno injekcijsko brizgo s pripomočkom za zaščito igle
Vaša napolnjena injekcijska igla je opremljena s pripomočkom za zaščito igle, ki služi za zaščito pred vbodom z iglo.

Če si lahko zdravilo injicirate sami, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako to opraviti. Injiciranja ne izvajajte sami, če vas tega ni nihče naučil. Če niste prepričani, kako to storite, se takoj obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Pravilno izvedeno injiciranje pod kožo (t. i. „subkutana injekcija“) bo pomagalo zmanjšati bolečino in modrice na mestu injiciranja.

Preden si injicirate zdravilo Inhixa

- Preverite datum izteka roka uporabnosti na ovojnini. Če se je rok uporabnosti iztekel, zdravila ne uporabite.
- Prepričajte se, da injekcijska brizga ni poškodovana in da je tekočina v njej bistra. V nasprotnem primeru uporabite drugo injekcijsko brizgo.
- Zdravila ne uporabite, če opazite spremembo v njegovem videzu.
- Prepričajte se, da veste, koliko zdravila si morate injicirati.
- Prepričajte se, da zadnja injekcija ni povzročila pordelosti, spremembe v barvi kože, otekline, izcedka ali bolečine. V nasprotnem primeru se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Odločite se, kam boste injicirali zdravilo. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo

trebuha, glede na zadnje mesto injiciranja. Zdravilo injicirajte tik pod kožo na trebuhu, vendar ne v bližini popka ali brazgotine (vsaj 5 cm stran).

- Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

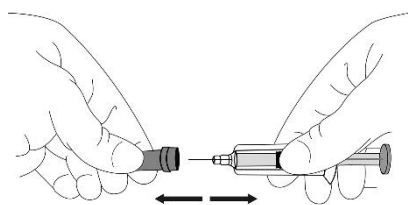
Kako si sami injicirate zdravilo Inhixa

- 1) Roke in mesto injiciranja dobro umijte z milom in vodo ter jih posušite.
- 2) Udobno sedite ali ležite tako, da boste v sproščenem položaju in da boste zlahka videli tisti del trebuha, v katerega boste injicirali zdravilo. Najprimernejše je, da se namestite v naslanjač, ležalnik ali posteljo, podprto z blazinami.
- 3) Izberite predel na desni ali levi strani trebuha, vsaj 5 cm od popka in v smeri proti bokom.

Ne pozabite: Zdravila ne injicirajte v predelu 5 cm okoli popka ali okrog brazgotin ali podplutb. Mesto injiciranja izmenjujte med levo in desno stranjo trebuha, odvisno od mesta, kjer ste zdravilo injicirali nazadnje.

4) Iz škatle odstranite plastični ovoj z mehurčki, v katerem je napolnjena injekcijska brizga. Odprite ovoj z mehurčki in odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo.

5) Z brizge previdno snemite pokrovček igle. Pokrovček zavržite. Brizga je napolnjena in pripravljena za uporabo.

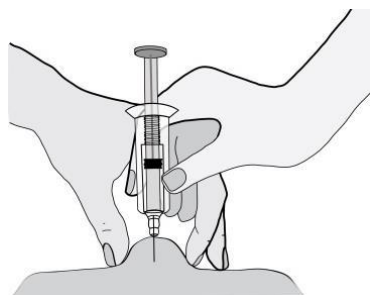


Pred injiciranjem **ne pritisnite** na bat, da bi odstranili zračni mehurček. Zračnega mehurčka ne smete odstraniti, saj lahko to povzroči izgubo zdravila. Po odstranitvi pokrovčka pazite, da se igla ne dotakne ničesar. S tem zagotovite, da igla ostane čista (sterilna).

6) Brizgo primite z roko, s katero pišete (kot svinčnik). Z drugo roko nežno stisnite očiščeni del kože na trebuhu med palec in kazalec, da bo nastala kožna guba.

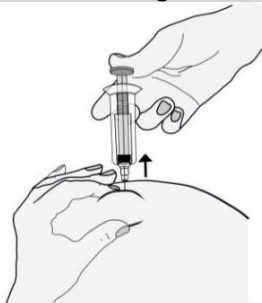
Kožno gubo je treba držati ves čas injiciranja.

7) Injekcijsko brizgo primite, tako da je igla usmerjena navzdol (navpično pod kotom 90°). Celotno dolžino igle zabodite v kožno gubo.



8) S palcem pritisnite bat. S tem boste vbrizgali zdravilo v maščobno tkivo abdomna. Kožno gubo morate držati ves čas injiciranja.

9) Odstranite iglo tako, da jo izvlečete naravnost ven. Ne prenehajte pritiskati na bat!



Podplutbe preprečite, tako da mesta injiciranja po končanem injiciranju ne drgnete.

10) Izpustite bat in pustite, da se brizga pomakne navzor, dokler celotna igla ni pokrita in se ne zaskoči.



11) Uporabljene injekcijske brizge odložite v zabojnik za ostre predmete. Pokrov zabojnika trdno privijte in ga shranite nedosegljivo otrokom.

Ko je zabojnik poln, odstranite, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Ne odložite ga med gospodinjske odpadke.

Menjava antikoagulantnih zdravil

- *Prehod z zdravila Inhixa na sredstva za redčenje krvi, imenovana antagonisti vitamina K (npr. varfarin)*
Zdravnik vam bo naročil, da opravite preiskavo krvi, imenovano INR, in vam bo glede na to povedal, kdaj naj nehate uporabljati zdravilo Inhixa.
- *Prehod s sredstev za redčenje krvi, imenovanih antagonisti vitamina K (npr. varfarin) na zdravilo Inhixa*
Prenehajte jemati antagonist vitamina K. Zdravnik vam bo naročil, da opravite preiskavo krvi, imenovano INR, in vam bo glede na to povedal, kdaj začnete uporabljati zdravilo Inhixa.
- *Prehod z zdravila Inhixa na zdravljenje z neposrednim peroralnim antikoagulansom (npr. apiksaban, dabigatran, endoksaban, rivaroksaban)*
Nehajte jemati zdravilo Inhixa. Neposredni peroralni antikoagulans začnite jemati 0 do 2 uri pred časom, ko bi bila na vrsti naslednja injekcija zdravila Inhixa, nato nadaljujte kot običajno.
- *Prehod z zdravljenja z neposrednim peroralnim antikoagulansom na zdravilo Inhixa*
Nehajte jemati neposredni peroralni antikoagulans. Zdravljenja z zdravilom Inhixa ne začnite prej kot 12 ur po zadnjem odmerku neposrednega peroralnega antikoagulansa.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Inhixa, kot bi smeli

Če menite, da ste uporabili preveč ali premalo zdravila Inhixa, nemudoma obvestite svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, tudi če nimate nobenih težav. Če si otrok po nesreči injicira ali zaužije zdravilo Inhixa, ga nemudoma peljite v bolnišnično ambulantno za nujno pomoč.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Inhixa

Če si pozabite dati odmerke, ga morate dati, čim se spomnite. Ne dajte si na en dan dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljenega. Vodenje dnevnika vam bo pomagalo, da ne boste izpustili nobenega odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Inhixa

Če imate kakšna dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se obrnite na zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Pomembno je, da injekcije zdravila Inhixa uporabljate, dokler vam zdravnik ne naroči, da prenehajte. Če zdravilo prenehate uporabljati, se vam lahko pojavi krvni strdek, to pa je lahko zelo nevarno.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Tako kot vsak drugi antikoagulant (zdravila proti strjevanju krvi) lahko tudi zdravilo Inhixa povzroči krvavitve, ki so lahko celo smrtno nevarne. V nekaterih primerih takšne krvavitve niso očitne.

Če se vam pojavi krvavitev, ki se ne ustavi sama od sebe, ali če se vam pojavijo znaki prekomerne krvavitve (izredna šibkost, utrujenost, bledica, omotica, glavobol ali nepojasnjeno otekanje), se takoj posvetujte z zdravnikom.

Zdravnik se lahko odloči, da vas bo natančno nadzoroval, ali da vam bo spremenil zdravilo.

Nehajte uporabljati zdravilo Inhixa in se takoj posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če se vam pojavi kakršen koli znak hude alergijske reakcije (na primer težko dihanje, oteklost ustnic, ust, žrela ali oči).

Nemudoma prenehajte z uporabo enoksaparina in poiščite nujno zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih simptomov:

- Rdeč, luskač izpuščaj s podkožnimi bulicami in mehurji, ki jih spremlja povišana telesna temperatura. Simptomi se običajno pojavijo na začetku zdravljenja (akutna generalizirana eksantemska pustuloza).

Zdravniku morate nemudoma povedati

- Če imate kakršen koli znak zamašitve žile s krvnim strdkom, na primer:
 - krčevite bolečine, pordelost, toploto ali oteklost ene noge – to so simptomi globoke venske tromboze,
 - težko dihanje, bolečino v prsih, omedlevico ali izkašljevanje krvi – to so simptomi pljučne embolije.
- Če imate boleč izpuščaj s temno rdečimi podkožnimi pegami, ki ne izginejo, če nanje pritisnete.

Zdravnik vas lahko pošlje na preiskavo krvi za kontrolo števila trombocitov.

Celotni seznam možnih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- Krvavitve
- Zvišanje jetrnih encimov.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- Bolj kot po navadi ste nagnjeni k podplutbam. Vzrok tega je lahko premajhno število trombocitov.

- Rožnate lise na koži. Verjetnost zanje je večja v predelih, kamor ste si injicirali zdravilo Inhixa.
- Izpuščaj na koži (koprivnica)
- Srbeča pordela koža
- Podplutba ali bolečina na mestu injiciranja
- Zmanjšanje števila rdečih krvnih celic
- Veliko število trombocitov v krvi
- Glavobol

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- Nenaden hud glavobol. To je lahko znak krvavitve v možganih.
- Občutek občutljivosti in oteklosti v trebuhu. Morda imate krvavitev v trebuhu.
- Velika, rdeča kožna znamenja nepravilnih oblik, z mehurji ali brez njih.
- Draženje kože (lokalno draženje).
- Porumenelost kože ali očesnih beločnic ali če urin postane temnejši. Lahko gre za težave z jetri.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- Huda alergijska reakcija. Med znaki so lahko: izpuščaj, težave s požiranjem ali dihanjem, oteklost ustnic, obraza, žrela ali jezika.
- Zvišanje kalija v krvi. To je verjetneje pri osebah, ki imajo težave z ledvicami ali sladkorno bolezen. Zdravnik lahko to preveri s preiskavo krvi.
- Večje število belih krvnih celic, ki se imenujejo eozinofili, v krvi. Zdravnik lahko to preveri s preiskavo krvi.
- Izpadanje las.
- Osteoporoza (stanje, povezano z večjo verjetnostjo za zlome krvi) po dolgotrajni uporabi.
- Mravljinčenje, omrtvičenost in mišična šibkost (predvsem v spodnjem delu telesa), če ste imeli spinalno punkcijo ali spinalno anestezijo.
- Izguba nadzora nad sečnim mehurjem ali črevesjem (tako da ne morete obvladati odvajanja).
- Trda greda ali bula na mestu injiciranja.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Inhixa

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki ali škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Raztopino po redčenju porabite v 8 urah.

Zdravila ne uporabite, če opazite spremembe v videzu raztopine.

Napolnjene injekcijske brizge zdravila Inhixa vsebujejo en sam odmerek. Neporabljeno zdravilo je treba v celoti zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Inhixa

- Zdravilna učinkovina je natrijev enoksaparinat.
En ml vsebuje 15.000 i.e. (150 mg) natrijevega enoksaparinata.
Ena 0,8-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 12.000 i.e. (120 mg) natrijevega enoksaparinata.
Ena 1 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 15.000 i.e. (150 mg) natrijevega enoksaparinata.
- Druga sestavina zdravila je voda za injekcije.

Izgled zdravila Inhixa in vsebina pakiranja

12.000 i.e. (120 mg)/0,8 ml je 0,8 ml raztopine v:

- injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutila in z vijoličnim polipropilenskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z napravo za preprečevanje vboda po injiciranju.

Pakirano v škatlah po:

- 2, 10 in 30 napolnjenih injekcijskih brizg
- 10 in 30 napolnjenih injekcijskih brizg s pripomočkom za zaščito igle

15.000 i.e (150 mg)/1 ml je 1 ml raztopine v:

- injekcijski brizgi iz prozornega, brezbarvnega, nevtralnega stekla tipa I, opremljeni z injekcijsko iglo in ščitnikom igle, z gumijasto zaporko iz klorobutila in s temno modrim polipropilenskim batom. Injekcijske brizge so lahko dodatno opremljene z napravo za preprečevanje vboda po injiciranju;

Pakirano v škatlah po:

- 2, 10 in 30 napolnjenih injekcijskih brizg,
- 10 in 30 napolnjenih injekcijskih brizg s pripomočkom za zaščito igle.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varšava
Poljska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Lietuva

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

България

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu>

Navodilo za uporabo

Inhixa 30.000 i.e. (300 mg)/3 ml raztopina za injiciranje v večodmernem vsebniku
Inhixa 50.000 i.e. (500 mg)/5 ml raztopina za injiciranje v večodmernem vsebniku
Inhixa 100.000 i.e. (1000 mg)/10 ml raztopina za injiciranje v večodmernem vsebniku
natrijev enoksaparinat

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Inhixa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Inhixa
3. Kako uporabljati zdravilo Inhixa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Inhixa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Inhixa in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Inhixa vsebuje učinkovino natrijev enoksaparinat, ki je nizkomolekularni heparin (NMH).

Inhixa deluje na dva načina:

- 1) Zavira nadaljnjo rast obstoječih krvnih strdkov. Vašemu telesu pomaga razgraditi strdke, da vas ti ne bodo več ogrožali.
- 2) Preprečuje nastanek krvnih strdkov v krvi.

Zdravilo Inhixa se uporablja za:

- Zdravljenje krvnih strdkov v vaši krvi
- Ustavitev nastajanja krvnih strdkov v krvi v naslednjih okoliščinah:
 - Pred operacijami in po njih
 - Če imate akutno bolezen in vas čaka obdobje omejene možnosti gibanja (mobilnosti)
 - Če ste zaradi raka utrpeli krvi strdek – da preprečite nastanek novih strdkov
 - Če imate nestabilno angino pectoris (motnjo, pri kateri v srce ne pride dovolj krvi)
 - Po srčnem infarktu
 - Preprečitev nastajanja krvnih strdkov v cevkah dializne naprave (uporablja se pri osebah, ki imajo hude težave z ledvicami).

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Inhixa

Ne uporabljajte zdravila Inhixa

- če ste alergični na natrijev enoksaparinat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Med znaki alergijske reakcije so: izpuščaj, težave s požiranjem ali dihanjem, oteklost ustnic, obraza, žrela ali jezika;
- če ste alergični na heparin ali druge nizkomolekularne heparine, npr. na nadroparin, tinzaparin ali dalteparin;
- če ste imeli v zadnjih 100 dneh reakcijo na heparin, ki je povzročila hudo zmanjšanje števila trombocitov (krvnih ploščic) – takšno reakcijo imenujemo s heparinom izzvana trombocitopenija – ali če imate v krvi protitelesa proti enoksaparinu;
- če močno krvavite ali imate kakšno motnjo, ki jo spremlja veliko tveganje za krvavitev (npr. razjedo na želodcu, nedavno operacijo na možganih ali očeh), vključno z nedavno možgansko kapjo zaradi možganske krvavitve;
- če uporabljate Inhixa za zdravljenje krvnih strdkov in imate v 24 urah predvideno spinalno anestezijo, epiduralno anestezijo ali lumbalno punkcijo;
- če je pacient novorojenček ali prezgodaj rojen novorojenček do 1 meseca starosti zaradi tveganja za hudo toksičnost, vključno z nenormalnim dihanjem ("sindrom hlantanja za zrakom").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila Inhixa se ne sme uporabljati medsebojno zamenljivo z drugimi zdravili iz skupine nizkomolekularnih heparinov. Ta zdravila namreč niso povsem enaka ter nimajo enake aktivnosti in navodil za uporabo.

Pred uporabo zdravila Inhixa se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste kdaj imeli reakcijo na heparin, ki vam je povzročila hudo zmanjšanje števila trombocitov
- če boste prejeli spinalno ali epiduralno anestezijo ali lumbalno punkcijo (glejte "Operacije in anestezija"): upoštevati je treba zakasnitev med uporabo zdravila Inhixa in tem postopkom
- če imate umetno srčno zaklopko
- če imate endokarditis (okužbo notranje plasti srčne stene)
- če ste kdaj imeli razjedo na želodcu
- če ste nedavno imeli možgansko kap
- če imate visok krvni tlak
- če imate sladkorno bolezen ali imate zaradi sladkorne bolezni težave z žilami v očeh (to imenujemo diabetična retinopatija)
- če ste pred kratkim imeli operacijo oči ali možganov
- če ste starejša oseba (ste starejši od 65 let), še zlasti, če ste starejši od 75 let
- če imate težave z ledvicami
- če imate težave z jetri
- če imate premajhno ali preveliko telesno maso
- če imate v krvi visoko koncentracijo kalija (to je mogoče preveriti s preiskavo krvi)
- če trenutno uporabljate zdravila, ki vplivajo na strjevanje krvi (glejte poglavje spodaj "Druga zdravila in Inhixa").

Pred začetkom uporabe tega zdravila in v presledkih med zdravljenjem boste morda opravili preiskavo krvi, s katero bo zdravnik kontroliral število trombocitov (krvnih ploščic) in kalija v krvi.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Varnost in učinkovitost zdravila Inhixa pri otrocih in mladostnikih nista bili ocenjeni.

Druga zdravila in zdravilo Inhixa

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če uporabljate ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

- Varfarin – drugo antikoagulantno zdravilo, ki se uporablja za redčenje krvi.

- Acetilsalicilno kislino (znano tudi kot aspirin ali ASA), klopidogetrel ali druga zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov (glejte tudi poglavje 3 "Menjava antikoagulantnih zdravil").
- Injekcije dekstrana – uporablja se kot nadomestek krvi.
- Ibuprofen, diklofenak, ketorolak ali druga zdravila, ki jih imenujemo nesteroidna protivnetna zdravila in se uporabljajo za zdravljenje bolečin in otekanja pri artritisu in drugih boleznih.
- Prednizolon, deksametazon ali druga zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje astme, revmatoidnega artritisa in drugih bolezni.
- Zdravila, ki povečajo koncentracijo kalija v krvi, na primer kalijeve soli, tablete za odvajanje vode, nekatera zdravila za težave s srcem.

Operacije in anestezija

Če imate predvideno spinalno punkcijo ali operacijo, pri kateri se uporablja spinalna ali epiduralna anestezija, morate zdravniku povedati, da uporabljate zdravilo Inhixa. Glejte tudi poglavje "Ne uporabljajte zdravila Inhixa". Prav tako morate zdravniku povedati, če imate kakšne težave s hrbtenico, ali če ste kdaj imeli operacijo na hrbtenici.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, domnevate, da ste noseči ali nameravate zanositi, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste noseči in imate mehansko srčno zaklopko, imate lahko večje tveganje za nastanek krvnih strdkov. Zdravnik se mora z vami o tem pogovoriti.

Če dojite ali nameravate dojiti, se morate posvetovati z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Inhixa ne vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Sledljivost

Pomembno je voditi evidenco o serijski številki vašega zdravila Inhixa. Vsakič, ko dobite nov paket zdravila Inhixa, si zato zapišite datum in številko serije (ki se nahaja na embalaži za oznako »Lot«) in varno shranite te podatke.

Zdravilo Inhixa vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, v priporočenem razponu odmerkov to v bistvu pomeni, da je »brez natrija«.

Zdravilo Inhixa vsebuje benzilalkohol

Inhixa vsebuje benzilalkohol (45 mg/3 ml; 75 mg/5 ml; 150 mg/10 ml). Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Benzilalkohol je bil povezan z nevarnostjo hudih neželenih učinkov, vključno z dihalnimi težavami (imenovanimi "sindrom hlastanja za zrakom") pri majhnih otrocih.

Zdravila ne dajajte svojemu novorojenčku (staremu do 4 tedne), razen če vam tega ne priporoči vaš zdravnik. Ne uporabljajte ga več kot en teden pri majhnih otrocih (starih manj kot 3 leta), razen če vam to ni svetoval vaš zdravnik ali farmacevt.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, če imate bolezen jeter ali ledvic ali če ste noseči ali dojite. Saj se lahko velike količine benzilnega alkohola kopičijo v telesu in lahko povzročijo neželene učinke (imenovane "metabolična acidoza").

3. Kako uporabljati zdravilo Inhixa

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Prejemanje tega zdravila

- Običajno vam bo zdravilo Inhixa dal zdravnik ali medicinska sestra. To zdravilo je namreč treba injicirati.
- Ko boste odšli domov, boste morda morali še naprej uporabljati zdravilo Inhixa in si ga boste morali dajati sami.
- Zdravilo Inhixa se po navadi injicira pod kožo (subkutano).
- Po določenih vrstah srčnega infarkta ali operacijah se zdravilo Inhixa lahko injicira v veno (intravensko).
- Zdravilo Inhixa se lahko na začetku dialize da v cevko, ki vodi iz telesa (v arterijsko linijo). Zdravila Inhixa ne injicirajte v mišico.

Koliko zdravila boste dobili

- Zdravnik bo določil, koliko zdravila Inhixa boste dobili. Odmerek bo odvisen od razloga, zaradi katerega dobivate zdravilo.
- Če imate težave z ledvicami, boste lahko dobili manjšo količino zdravila Inhixa.

1. Zdravljenje krvnih strdkov v krvi

- Običajen odmerek je 150 i.e. (1,5 mg) na kilogram telesne mase na dan ali 100 i.e. (1 mg) na kilogram telesne mase dvakrat na dan.
- Zdravnik bo določil, koliko časa morate prejemati zdravilo Inhixa.

2. Ustavitev nastajanja krvnih strdkov v krvi v naslednjih okoliščinah:

❖ *Ob operacijah ali obdobjih omejene mobilnosti zaradi bolezni*

- Odmerek bo odvisen od verjetnosti, da se vam pojavi strdek. Dobili boste 2.000 i.e. (20 mg) ali 4.000 i.e. (40 mg) zdravila Inhixa na dan.
- Če imate predvideno operacijo, boste prvo injekcijo po navadi dobili 2 uri ali 12 ur pred operacijo.
- Če imate zaradi bolezni omejeno mobilnost, boste po navadi dobili 4.000 i.e. (40 mg) zdravila Inhixa na dan.
- Zdravnik bo določil, koliko časa morate prejemati zdravilo Inhixa.

❖ *Po srčnem infarktu*

Zdravilo Inhixa se lahko uporablja za dve različni vrsti srčnega infarkta: STEMI (srčni infarkt z dvigom spojnice ST) ali ne-STEMI (NSTEMI). Količina zdravila Inhixa, ki jo boste dobili, bo odvisna od vaše starosti in od vrste srčnega infarkta, ki ste jo imeli.

Srčni infarkt vrste NSTEMI

- Običajen odmerek je 100 i.e. (1 mg) na kilogram telesne mase na 12 ur.
- Praviloma vam bo zdravnik poleg tega predpisal tudi acetilsalicilno kislino (aspirin).
- Zdravnik bo določil, koliko časa morate prejemati zdravilo Inhixa.

Srčni infarkt vrste STEMI, če ste mlajši od 75 let:

- Začetni odmerek 3.000 i.e. (30 mg) zdravila Inhixa boste dobili kot injekcijo v veno.
- Obenem boste dobili zdravilo Inhixa tudi v injekciji pod kožo (subkutano). Običajen odmerek je 100 i.e. (1 mg) na kilogram telesne mase na 12 ur.
- Praviloma vam bo zdravnik poleg tega predpisal tudi acetilsalicilno kislino (aspirin).

- Zdravnik bo določil, koliko časa morate prejemati zdravilo Inhixa.

Srčni infarkt vrste STEMI, če ste stari 75 let ali več:

- Običajen odmerek je 75 i.e. (0,75 mg) na kilogram telesne mase na 12 ur.
- Največji odmerek zdravila Inhixa, uporabljen v prvih dveh injekcijah, je 7.500 i.e. (75 mg).
- Zdravnik bo določil, koliko časa morate prejemati zdravilo Inhixa.

Pri bolnikih, ki so jim opravili poseg, imenovan perkutana koronarna intervencija (PKI):

Odvisno od tega, kdaj ste nazadnje dobili zdravilo Inhixa, se zdravnik lahko odloči za dodaten odmerek zdravila Inhixa pred PKI. Dobili ga boste z injekcijo v veno.

3. Preprečitev nastajanje krvnih strdkov v cevkah dializne naprave

- Običajen odmerek je 100 i.e. (1 mg) na kilogram telesne mase.
- Zdravilo Inhixa se na začetku dialize da v cevko, ki vodi iz telesa (v arterijsko linijo). Ta količina po navadi zadošča za 4-urno dializo.
- Vendar vam zdravnik lahko da dodaten odmerek od 50 do 100 i.e. (0,5 do 1 mg) na kilogram telesne mase, če je to potrebno.

Menjava antikoagulantnih zdravil

- *Prehod z zdravila Inhixa na sredstva za redčenje krvi, imenovana antagonisti vitamina K (npr. varfarin)*
Zdravnik vam bo naročil, da opravite preiskavo krvi, imenovano INR, in vam bo glede na to povedal, kdaj naj nehate uporabljati zdravilo Inhixa.
- *Prehod s sredstev za redčenje krvi, imenovanih antagonisti vitamina K (npr. varfarin) na zdravilo Inhixa*
Prenehajte jemati antagonist vitamina K. Zdravnik vam bo naročil, da opravite preiskavo krvi, imenovano INR, in vam bo glede na to povedal, kdaj začnete uporabljati zdravilo Inhixa.
- *Prehod z zdravila Inhixa na zdravljenje z neposrednim peroralnim antikoagulansom (npr. apiksaban, dabigatran, endoksaban, rivaroksaban)*
Nehajte uporabljati zdravilo Inhixa. Neposredni peroralni antikoagulans začnite jemati 0 do 2 uri pred časom, ko bi bila na vrsti naslednja injekcija zdravila Inhixa, nato nadaljujte kot običajno.
- *Prehod z zdravljenja z neposrednim peroralnim antikoagulansom na zdravilo Inhixa*
Nehajte jemati neposredni peroralni antikoagulans. Zdravljenja z zdravilom Inhixa ne začnite prej kot 12 ur po zadnjem odmerku neposrednega peroralnega antikoagulansa.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Inhixa, kot bi smeli:

Če menite, da ste uporabili preveč ali premalo zdravila Inhixa, nemudoma obvestite svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, tudi če nimate nobenih težav. Če si otrok po nesreči injicira ali zaužije zdravilo Inhixa, ga nemudoma peljite v bolnišnično ambulantno za nujno pomoč.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Inhixa

Če si pozabite dati odmerek, ga morate dati, čim se spomnite. Ne dajte si na en dan dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljenega. Vodenje dnevnika vam bo pomagalo, da ne boste izpustili nobenega odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Inhixa

Če imate kakšna dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se obrnite na zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Pomembno je, da injekcije zdravila Inhixa uporabljate, dokler vam zdravnik ne naroči, da prenehajte. Če zdravilo prenehate uporabljati, se vam lahko pojavi krvni strdek, to pa je lahko zelo nevarno.

4. Možni neželeni učinki

Tako kot vsak drugi antikoagulant Inhixa povzroči neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se vam pojavi krvavitev, ki se ne ustavi sama od sebe, ali če se vam pojavijo znaki prekomerne krvavitve (izredna šibkost, utrujenost, bledica, omotica, glavobol ali nepojasnjeno otekanje), se takoj posvetujte z zdravnikom.

Zdravnik se lahko odloči, da vas bo natančno nadzoroval, ali da vam bo spremenil zdravilo.

Nehajte uporabljati zdravilo Inhixa in se takoj posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če se vam pojavi kakršen koli znak hude alergijske reakcije (na primer težko dihanje, oteklost ustnic, ust, žrela ali oči).

Nemudoma prenehajte z uporabo enoksaparina in poiščite nujno zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih simptomov:

- Rdeč, luscast izpuščaj s podkožnimi bulicami in mehurji, ki jih spremlja povišana telesna temperatura. Simptomi se običajno pojavijo na začetku zdravljenja (akutna generalizirana eksantemska pustuloza).

- Zdravniku morate nemudoma povedati

- če imate kakršen koli znak zamašitve žile s krvnim strdkom, na primer:
 - krčevite bolečine, pordelost, toploto ali oteklost ene noge – to so simptomi globoke venske tromboze,
 - težko dihanje, bolečino v prsih, omedlevico ali izkašljevanje krvi – to so simptomi pljučne embolije,
- če imate boleč izpuščaj s temno rdečimi podkožnimi pegami, ki ne izginejo, če nanje pritisnete.

Zdravnik vas lahko pošlje na preiskavo krvi za kontrolo števila trombocitov.

Celotni seznam možnih neželenih učinkov

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- Krvavitve
- Zvišanje jetrnih encimov.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- Bolj kot po navadi ste nagnjeni k podplutbam. Vzrok tega je lahko premajhno število trombocitov.
- Rožnate lise na koži. Verjetnost zanje je večja v predelih, kamor ste si injicirali zdravilo Inhixa.
- Izpuščaj na koži (koprivnica)
- Srbeča pordela koža
- Podplutba ali bolečina na mestu injiciranja
- Zmanjšanje števila rdečih krvnih celic
- Veliko število trombocitov v krvi
- Glavobol

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- Nenaden hud glavobol. To je lahko znak krvavitve v možganih.
- Občutek občutljivosti in oteklosti v trebuhu. Morda imate krvavitve v trebuhu.
- Velika, rdeča kožna znamenja nepravilnih oblik, z mehurji ali brez njih.

- Draženje kože (lokalno draženje).
- Porumenelost kože ali očesnih beločnic ali če urin postane temnejši. Lahko gre
- za težave z jetri.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- Huda alergijska reakcija. Med znaki so lahko: izpuščaj, težave s požiranjem ali dihanjem, oteklost ustnic, obraza, žrela ali jezika.
- Zvišanje kalija v krvi. To je verjetneje pri osebah, ki imajo težave z ledvicami ali sladkorno bolezen. Zdravnik lahko to preveri s preiskavo krvi.
- Večje število belih krvnih celic, ki se imenujejo eozinofili, v krvi. Zdravnik lahko to preveri s preiskavo krvi.
- Izpadanje las.
- Osteoporoza (stanje, povezano z večjo verjetnostjo za zlome krvi) po dolgotrajni uporabi.
- Mravljinčenje, omrtvičenost in mišična šibkost (predvsem v spodnjem delu telesa), če ste imeli spinalno punkcijo ali spinalno anestezijo.
- Izguba nadzora nad sečnim mehurjem ali črevesjem (tako da ne morete obvladati odvajanja).
- Trda gmeta ali bula na mestu injiciranja.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Inhixa

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki ali škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Po prvem odprtju

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 28 dni pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega stališča, lahko zdravilo po odprtju shranjujete največ 28 dni pod temperaturo 25 °C. Drugi čas in pogoji shranjevanja so odgovornost uporabnika.

Po razredčitvi z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje ali 5% raztopino glukoze za injiciranje

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 8 ur pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega stališča, razen če metoda redčenja ne izključuje tveganja mikrobne kontaminacije, je treba zdravilo porabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

Zdravila ne uporabite, če opazite spremembe v videzu raztopine.

Neporabljeno zdravilo je treba v celoti zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Inhixa

- Zdravilna učinkovina je natrijev enoksaparinat.
En ml vsebuje 10.000 i.e. (100 mg) natrijevega enoksaparinata.
Ena viala (3,0 ml) vsebuje 30.000 i.e. (300 mg) natrijevega enoksaparinata.
Ena viala (5,0 ml) vsebuje 50.000 i.e. (500 mg) natrijevega enoksaparinata.
Ena viala (10,0 ml) vsebuje 100.000 i.e. (1000 mg) natrijevega enoksaparinata.
- Druge sestavine so benzilni alkohol (glejte poglavje 2) in voda za injekcije.

Izgled zdravila Inhixa in vsebina pakiranja

3 ml raztopine v

viali iz prozornega, brezbarvnegastekla tipa I, zatesnjena z gumijasto zaporko za iglo in belim aluminijsto-plastičnim pokrovčkom v kartonski škatli.

Pakirano v škatlah po

1 viala.

5 ml raztopine v

viali iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I, zatesnjena z gumijasto zaporko za iglo in sivim aluminijasto-plastičnim pokrovčkom v kartonski škatli.

Pakirano v škatlah po

5 vial.

10 ml raztopine v viali iz prozornega, brezbarvnegastekla tipa I, zatesnjena z gumijasto zaporko za iglo in belim aluminijsto-plastičnim pokrovčkom v kartonski škatli.

Pakirano v škatlah po 1 ali 5 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Techdow Pharma Netherlands B.V.

Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)

1077 XV Amsterdam

Nizozemska

Proizvajalec

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

Chełmska 30/34

00-725 Varšava

Poljska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Techdow Pharma Netherlands B.V.

+31208081112

Lietuva

Techdow Pharma Netherlands B.V.

+37125892152

България

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu>