

▼ Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava.

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

10000 i.j./ml (100 mg/ml) rastvor za injekciju

Jedna napunjena injekciona šprica sadrži 2000 i.j. anti-Xa aktivnosti enoksaparin-natrijuma (što odgovara 20 mg) u 0,2 ml vode za injekcije.

Za punu listu pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

Enoksaparin-natrijum je biološka supstanca dobijena alkalnom depolimerizacijom heparin-benzil estra dobijenog iz sluznice svinjskog crijeva.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenoj injekcionoj šprici.
Bistar, bezbojan do blijedo žut rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Inhixa je kod odraslih indikovao za:

- profilaksu venske tromboembolijske bolesti kod hirurških pacijenata umjerenog i visokog rizika, posebno onih koji se podvrgavaju ortopedskim ili opštim hirurškim zahvatima, uključujući onkološke hirurške zahvate.
- profilaksu venske tromboembolijske bolesti kod medikamentozno liječenih pacijenata sa akutnom bolešću (kao što su akutno zatajenje srca, respiratorna insuficijencija, teške infekcije ili reumatske bolesti) i smanjenom pokretljivošću u situacijama povećanog rizika od razvoja venske tromboembolije.
- liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), osim PE koja će vjerovatno zahtijevati trombolitičko liječenje ili hirurški zahvat.
- Produženo liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i sprečavanje njihovog ponavljanja kod pacijenata koji boluju od karcinoma.
- sprečavanje nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tokom hemodijalize.
- akutni koronarni sindrom:
 - liječenje nestabilne angine pektoris i infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta (*engl. non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI*), u kombinaciji sa peroralnom primjenom acetilsalicilne kiseline.
 - liječenje akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST-segmenta (*engl. ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI*), uključujući pacijente koji će se liječiti medikamentozno ili koji će naknadno biti podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (*engl. Percutaneous coronary intervention, PCI*).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti kod hirurških pacijenata umjerenog i visokog rizika

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

- Kod pacijenata sa umjerenim rizikom od tromboembolije preporučena doza enoksaparin-natrijuma je 2000 i.j. (20 mg) jedanput na dan subkutanom (s.c.) injekcijom. Uvođenje enoksaparin-natrijuma u dozi od 2000 i.j. (20 mg) 2 sata prije hirurškog zahvata pokazalo se djelotvornim i sigurnim kod umjereno rizičnih hirurških zahvata.
Kod umjereno rizičnih pacijenata liječenje enoksaparin-natrijumom treba da traje najmanje 7-10 dana, nezavisno od statusa oporavka (npr. pokretljivosti). Profilaksu treba nastaviti sve dok pacijent više ne bude značajno smanjeno pokretan.
- Kod pacijenata sa visokim rizikom od tromboembolije preporučena doza enoksaparin-natrijuma je 4000 i.j. (40 mg) jedanput na dan s.c. injekcijom, a primjenu bi po mogućnosti trebalo započeti 12 sati prije operacije. Ako je potrebno započeti profilaksu enoksaparin-natrijumom više od 12 sati prije operacije (npr. kod pacijenata visokog rizika koji čekaju na odgođeni ortopedski hirurški zahvat), posljednja injekcija se mora primijeniti najmanje 12 sati prije hirurškog zahvata, a sljedeća 12 sati nakon njega.
 - Za pacijente koji se podvrgavaju velikom ortopedskom hirurškom zahvatu preporučuje se produžena tromboprofilaksa u trajanju do 5 sedmica.
 - Za pacijente sa visokim rizikom od venske tromboembolije (VTE) koji se podvrgavaju onkološkom hirurškom zahvatu u abdomenu ili zdjelici preporučuje se produžena tromboprofilaksa u trajanju do 4 sedmice.

Profilaksa venske tromboembolije kod medikamentozno liječenih pacijenata

Preporučena doza enoksaparin-natrijuma je 4000 i.j. (40 mg) jedanput na dan s.c. injekcijom.

Liječenje enoksaparin-natrijumom propisuje se na najmanje 6 do 14 dana, nezavisno od statusa oporavka (npr. pokretljivosti). Nije utvrđena korist liječenja dužeg od 14 dana.

Liječenje DVT-a i PE-a

Enoksaparin-natrijum se može primijeniti subkutano kao jedna injekcija dnevno od 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) ili kao dvije injekcije dnevno od 100 i.j./kg (1 mg/kg).

Režim doziranja treba da odabere ljekar na osnovu individualne ocjene koja uključuje procjenu tromboembolijskog rizika i rizika od krvarenja. Režim doziranja od 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan treba koristiti kod pacijenata bez komplikacija kod kojih je rizik od ponovne pojave VTE-a nizak. Režim doziranja od 100 i.j./kg (1 mg/kg) dvaput na dan treba koristiti kod svih ostalih pacijenata, kao što su gojazni pacijenti, pacijenti sa simptomatskim PE-om, rakom, rekurentnim VTE-om ili proksimalnom trombozom (trombozom ilijačne vene).

Liječenje enoksaparin-natrijumom u prosjeku se propisuje na 10 dana. Kada je to prikladno, treba uvesti liječenje oralnim antikoagulansima (pogledati „Prelazak s enoksaparin-natrijuma na oralne antikoagulanse i obratno“ na kraju dijela 4.2).

U produženom liječenju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i sprečavanju njihovog ponavljanja kod pacijenata koji boluju od karcinoma, ljekari moraju pažljivo procijeniti individualne rizike od tromboembolije i krvarenja kod pacijenata.

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

Sprečavanje nastanka krvnih ugrušaka tokom hemodijalize
Preporučena doza je 100 i.j./kg (1 mg/kg) enoksaparin-natrijuma.

Kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja, dozu treba smanjiti na 50 i.j./kg (0,5 mg/kg) za dvostruki vaskularni pristup ili 75 i.j./kg (0,75 mg/kg) za pojedinačni vaskularni pristup.

Tokom hemodijalize, enoksaparin-natrijum treba injicirati kroz arterijsku liniju sistema za dijalizu na početku postupka dijalize. Dejstvo te doze obično je dovoljno za 4-satnu dijalizu; međutim, ako se utvrde

fibrinski prstenovi, npr. Nakon dijalize koja traje duže nego što je uobičajeno, može se primijeniti dodatna doza od 50 do 100 i.j./kg (0,5 do 1 mg/kg).

Nema dostupnih podataka o pacijentima kod kojih se enoksaparin-natrijum primjenjuje za profilaksu ili liječenje i tokom postupaka hemodijalize.

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

- Za liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja, preporučena doza enoksaparin-natrijuma je 100 i.j./kg (1 mg/kg) svakih 12 sati s.c. injekcijom, u kombinaciji s antitrombocitnom terapijom. Liječenje treba održavati tokom najmanje 2 dana i nastaviti do kliničke stabilizacije. Liječenje obično traje 2 do 8 dana.
Primjena acetilsalicilne kiseline preporučuje se za sve pacijente koji nemaju kontraindikacija, uz početnu peroralnu udarnu dozu od 150 do 300 mg (kod pacijenata koji prethodno nisu bili liječeni acetilsalicilnom kiselinom) i dugoročnu terapiju održavanja dozom od 75 do 325 mg/dan, bez obzira na terapijsku strategiju.
- Za liječenje akutnog STEMI-ja, preporučena doza enoksaparin-natrijuma je jednokratni intravenski (i.v.) bolus od 3000 i.j. (30 mg) plus subkutana doza od 100 i.j./kg (1 mg/kg), nakon koje slijedi subkutana primjena doze od 100 i.j./kg (1 mg/kg) svakih 12 sati (najviše 10000 i.j. (100 mg) za svaku od prve dvije subkutane doze). Potrebno je istovremeno primjenjivati i odgovarajuću antitrombocitnu terapiju, poput peroralne primjene acetilsalicilne kiseline (75 do 325 mg jedanput na dan), ako nije kontraindikovana. Preporučeno trajanje liječenja je 8 dana ili do otpuštanja iz bolnice, šta god nastupi prije. Kada se primjenjuje u kombinaciji sa trombolitikom (nezavisno od toga da li je specifičan za fibrin ili ne), enoksaparin-natrijum treba primijeniti u periodu od 15 minuta prije do 30 minuta nakon početka fibrinolitičke terapije.
 - Za doziranje kod pacijenata u dobi od ≥ 75 godina, pogledati dio „Starije osobe“.
 - Kod pacijenata koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji, ako je posljednja subkutana doza enoksaparin-natrijuma primijenjena manje od 8 sati prije napuhavanja balona, nije potrebna dodatna doza. Ako je posljednja subkutana injekcija primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona, treba primijeniti intravensku bolusnu dozu enoksaparin-natrijuma od 30 i.j./kg (0,3 mg/kg).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost enoksaparin-natrijuma kod pedijatrijskih pacijenata nisu utvrđene.

Starije osobe

Za sve indikacije izuzev STEMI-ja, nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih pacijenata, osim u slučaju oštećenja funkcije bubrega (pogledati dio „Oštećenje funkcije bubrega“ u nastavku i dio 4.4).

Za liječenje akutnog STEMI-ja kod starijih pacijenata u dobi od ≥ 75 godina ne smije se primijeniti početna intravenska bolusna doza. Primjenu treba započeti subkutanom dozom od 75 i.j./kg (0,75 mg/kg) svakih 12 sati (najviše 7500 i.j. [75 mg] samo za svaku od prve dvije subkutane doze, nakon kojih se liječenje nastavlja subkutanom dozama od 75 i.j./kg [0,75 mg/kg]). Za doziranje kod starijih pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije pogledati dio „Oštećenje funkcije bubrega“ u nastavku i dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (pogledati dijelove 5.1 i 5.2) i stoga je kod tih pacijenata potreban oprez (pogledati dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega (pogledati dijelove 4.4 i 5.2).

- Teško oštećenje funkcije bubrega
Enoksaparin-natrijum se ne preporučuje za pacijente u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (klirens kreatinina < 15 ml/min) zbog nedovoljno podataka o primjeni za ovu populaciju kod svih indikacija osim sprečavanja nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tokom hemodijalize.

Tabela za doziranje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina: [15-30] ml/min):

Indikacija	Režim doziranja
Profilaksa venske tromboembolijske bolesti	2000 i.j. (20 mg) s.c. jedanput na dan
Liječenje DVT-a i PE-a	100 i.j./kg (1 mg/kg) tjelesne težine s.c. jedanput na dan
Produženo liječenje DVT-a i PE-a kod pacijenata koji boluju od karcinoma	100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine s.c. jedanput na dan
Liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja	100 i.j./kg (1 mg/kg) tjelesne težine s.c. jedanput na dan
Liječenje akutnog STEMI-ja (pacijenti mlađi od 75 godina)	1 x 3000 i.j. (30 mg) i.v. bolusom plus 100 i.j./kg (1 mg/kg) tjelesne težine s.c., a zatim 100 i.j./kg (1 mg/kg) tjelesne težine s.c. svaka 24 sata
Liječenje akutnog STEMI-ja (pacijenti stariji od 75 godina)	Bez početne i.v. bolusne doze, 100 i.j./kg (1 mg/kg) tjelesne težine s.c., a zatim 100 i.j./kg (1 mg/kg) tjelesne težine s.c. svaka 24 sata

Preporučena prilagođavanja doze se ne odnose na primjenu kod hemodijalize.

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

Način primjene

Inhixa se ne smije primjenjivati intramuskularnim putem.

Za profilaksu venske tromboembolijske bolesti nakon hirurškog zahvata, liječenje DVT-a i PE-a, produženo liječenje DVT-a i PE-a kod pacijenata koji boluju od karcinoma, te liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja, enoksaparin-natrijum treba primjenjivati subkutanom injekcijom.

- Kod akutnog STEMI-ja, liječenje treba započeti jednokratnom intravenskom bolusnom injekcijom, nakon koje se odmah primjenjuje subkutana injekcija.
- Za sprečavanje nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tokom hemodijalize, enoksaparin-natrijum se primjenjuje kroz arterijsku liniju sistema za dijalizu.

Napunjena šprica za jednokratnu upotrebu odmah je spremna za korištenje.

Kada se koriste ampule ili višedozne bočice, preporučuje se upotreba tuberkulinskog šprica ili njegovog ekvivalenta, kako bi se osiguralo izvlačenje odgovarajuće zapremine lijeka.

- Tehnika subkutanog iniciranja:
Poželjno je primijeniti injekciju dok je pacijent u ležećem položaju. Enoksaparin-natrijum se primjenjuje dubokom subkutanom injekcijom.

Kako ne bi došlo do gubitka lijeka kod upotrebe napunjenih šprica, nemojte prije primjene injekcije uklanjati mjehurić zraka iz šprice. Kada količinu lijeka koja će se injicirati morate prilagoditi prema tjelesnoj težini pacijenta, upotrijebite graduisanu napunjenu špricu i prilagodite zapreminu izbacivanjem viška prije injekcije. Imajte na umu da u nekim slučajevima zbog oznaka na šprici neće biti moguće prilagoditi zapreminu na tačnu dozu, pa je u tom slučaju treba zaokružiti na sljedeću najbližu oznaku.

Lijek treba primjenjivati naizmjenično u lijevi i desni anterolateralni ili posterolateralni dio zida abdomena.

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

Napomena za napunjene injekcione šprice opremljene automatskim sigurnosnim sistemom: Sigurnosni sistem aktivira se na kraju injekcije (pogledati uputstva u dijelu 6.6).

U slučaju samoinjiciranja, pacijenta treba uputiti da slijedi uputstva navedena u uputstvu o lijeku, koja se nalaze u pakovanju ovog lijeka.

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

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

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

Enoksaparin-natrijum treba primijeniti kroz intravensku liniju. Ne smije se miješati ni primjenjivati istovremeno sa drugim lijekovima. Da bi se izbjeglo potencijalno miješanje enoksaparin-natrijuma sa drugim lijekovima, odabrani intravenski pristup treba isprati dovoljnom količinom fiziološkog rastvora ili rastvora glukoze prije i nakon intravenske bolusne primjene enoksaparin-natrijuma kako bi se uklonili tragovi lijekova sa otvora intravenske linije (porta). Enoksaparin-natrijum se može sigurno primjenjivati zajedno sa fiziološkim rastvorom (0,9%) ili vodenim rastvorom glukoze (5%).

- Početna bolusna doza od 3000 i.j. (30 mg)

Za početnu bolusnu dozu od 3000 i.j. (30 mg), uzmite enoksaparin-natrijum u graduisanoj napunjenoj šprici i izbacite višak volumena tako da u njemu ostane samo 3000 i.j. (30 mg) lijeka. Dozu od 3000 i.j. (30 mg) tada možete ubrizgati direktno u intravensku liniju.

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

Kod pacijenata koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji potrebno je primijeniti dodatnu intravensku bolusnu dozu od 30 i.j./kg (0,3 mg/kg) ako je posljednja subkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona.

Da bi se osigurala tačnost male zapremine koju treba injicirati, preporučuje se razblažiti lijek do 300 i.j./ml (3 mg/ml).

Da bi se dobio rastvor od 300 i.j./ml (3 mg/ml) kada se koristi napunjena šprica sa 6000 i.j. (60 mg) enoksaparin-natrijuma, preporučuje se upotrijebiti infuzijsku vrećicu zapremine 50 ml (sa fiziološkim rastvorom (0,9%) ili vodenim rastvorom glukoze (5%) na sljedeći način:

Izvućite 30 ml iz infuzijske vrećice špricom i bacite tekućinu. Injicirajte sav sadržaj napunjenog injekcionog šprica sa 6000 i.j. (60 mg) enoksaparin-natrijuma u 20 ml rastvora koji je preostao u vrećici. Nježno promiješajte sadržaj vrećice. Špricom izvućite potrebnu zapreminu razblaženog rastvora za primjenu u intravensku liniju.

Nakon što je razblaživanje završeno, količina koju treba ubrizgati može se izračunati korištenjem sljedeće formule [zapremina razblaženog rastvora (ml) = pacijentova tjelesna težina (kg) x 0,1] ili upotrebom tabele u nastavku. Preporučuje se da se rastvor pripremi neposredno prije upotrebe.

Zapremina koju treba ubrizgati putem intravenske linije nakon završenog razblaživanja do koncentracije od 300 i.j./ml (3 mg/ml)

Tjelesna težina	Potrebna doza 30 i.j./kg (0,3 mg/kg)	Zapremina lijeka koju treba primijeniti nakon razblaživanja do konačne koncentracije od 300 i.j. (3 mg)/ml	
[kg]	i.j.	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- Injekcija u arterijsku liniju:

Primjenjuje se kroz arterijsku liniju sistema za dijalizu radi sprečavanja nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tokom hemodijalize.

Prelazak sa enoksaparin-natrijuma na oralne antikoagulanse i obratno

- *Prelazak sa enoksaparin-natrijuma na antagoniste vitamina K i obratno*

Kliničko praćenje i laboratorijske pretrage (protrombinsko vrijeme izraženo kao internacionalni normalizovani omjer [engl. international normalized ratio, INR] moraju se intenzivirati radi praćenja dejstva antagonista vitamina K. Obzirom da je potrebno određeno vrijeme da antagonist vitamina K postigne svoje maksimalno dejstvo, liječenje enoksaparin-natrijumom treba nastaviti u stalnoj dozi onoliko dugo koliko je potrebno da se INR održi unutar željenog terapijskog raspona za određenu indikaciju u dva uzastopna testa. Kod pacijenata koji trenutno primaju antagonist vitamina K, njegovu primjenu treba prekinuti, a prvu dozu enoksaparin-natrijuma primijeniti kada INR padne ispod ciljnog terapijskog raspona.

- *Prelazak sa enoksaparin-natrijuma na direktne oralne antikoagulanse (DOAK) i obratno*

Kod pacijenata koji trenutno primaju enoksaparin-natrijum, njegovu primjenu treba prekinuti, a primjenu DOAK-a započeti 0 do 2 sata prije nego što je trebala biti primijenjena sljedeća doza enoksaparin-natrijuma, u skladu s informacijama iz sažetka karakteristika lijeka za DOAK.

Kod pacijenata koji trenutno primaju DOAK, prvu dozu enoksaparin-natrijuma treba primijeniti u vrijeme kada je pacijent trebao uzeti sljedeću dozu DOAK-a.

Primjena kod spinalne/epiduralne anestezije ili lumbalne punkcije
Ako ljekar odluči da primijeni antikoagulaciju kod epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili lumbalne punkcije, preporučuje se pažljivo neurološko praćenje zbog rizika od neuraksijalnih hematoma (pogledati dio 4.4).

- *Pri dozama koje se koriste za profilaksu*

Između posljednje injekcije enoksaparin-natrijuma u profilaktičkim dozama i uvođenja igle ili katetera mora proći period od najmanje 12 sati bez ikakvih uboda. Kada se koriste kontinuirane tehnike, prije uklanjanja katetera također mora proći najmanje 12 sati. Kod pacijenata sa klirensom kreatinina od 15 do 30 ml/min, razmotrite udvostručenje vremena do uboda/uvođenja ili uklanjanja katetera na najmanje 24 sata. Uvođenje enoksaparin-natrijuma u dozi od 2000 i.j. (20 mg) 2 sata prije operacije nije kompatibilno sa neuraksijalnom anestezijom.

- *Pri dozama koje se koriste za liječenje*

Između posljednje injekcije enoksaparin-natrijuma u terapijskim dozama i uvođenja igle ili katetera mora proći period od najmanje 24 sata bez ikakvih uboda (pogledati i dio 4.3). Kada se koriste kontinuirane tehnike, prije uklanjanja katetera također moraju proći najmanje 24 sata. Kod pacijenata s klirensom kreatinina od 15 do 30 ml/min, razmotrite udvostručenje vremena do uboda/uvođenja ili uklanjanja katetera na najmanje 48 sati. Pacijenti koji primaju dvije doze na dan (tj. 75 i.j./kg [0,75 mg/kg] dvaput na dan ili 100 i.j./kg [1 mg/kg] dvaput na dan) trebaju preskočiti drugu dozu enoksaparin-natrijuma kako bi se omogućio dovoljan vremenski razmak prije uvođenja ili uklanjanja katetera.

Nivoi aktivnosti anti-Xa i dalje su mjerljivi u tim vremenskim tačkama, pa navedeni vremenski razmaci nisu garancija da će se izbjeći neuraksijalni hematom. Isto tako, razmislite o tome da ne primijenite enoksaparin-natrijum najmanje 4 sata nakon spinalne/epiduralne punkcije ili uklanjanja katetera. Vremenski razmak mora se zasnivati na ocjeni koristi i rizika, uzimajući u obzir i rizik od tromboze i rizik od krvarenja u kontekstu postupka i pacijentovih faktora rizika.

4.3 Kontraindikacije

Enoksaparin-natrijum je kontraindikovano kod pacijenata sa:

- preosjetljivošću na enoksaparin-natrijum, heparin ili njegove derivate, uključujući druge heparine niske molekulske mase ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1;
- anamnezom imunološki posredovane heparinom izazvane trombocitopenije (HIT) u prethodnih 100 dana ili prisutnošću cirkulišućih antitijela (pogledati i dio 4.4);
- aktivnim klinički značajnim krvarenjem i stanjima kod kojih postoji visok rizik od krvarenja, uključujući nedavno pretrpljen hemoragijski moždani udar, gastrointestinalni ulkus, prisutnost maligne neoplazme kod koje postoji visok rizik od krvarenja, nedavno proveden hirurški zahvat na mozgu, kičmi ili očima, poznate ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili značajne intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti;
- spinalnom ili epiduralnom anestezijom ili lokoregionalnom anestezijom kada je enoksaparin-natrijum primijenjen za liječenje unutar prethodna 24 sata (pogledati dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

- *Opšte*

Enoksaparin-natrijum i drugi niskomolekularni heparini se ne mogu međusobno zamjenjivati (jedinicu za jedinicu). Ti lijekovi se razlikuju prema načinu proizvodnje, molekularnim masama, specifičnoj anti-Xa i anti-IIa aktivnosti, jedinicama, dozama te kliničkoj djelotvornosti i bezbjednosti. To dovodi do razlika u farmakokinetici i povezanim biološkim aktivnostima (npr. antitrombinskoj aktivnosti i trombocitnim interakcijama). Stoga se pažljivo moraju razmotriti i slijediti uputstva za primjenu specifična za svaki pojedini lijek.

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

Primjena enoksaparin-natrijuma je kontraindikovana kod pacijenata koji u anamnezi imaju imunološki posredovan HIT unutar prethodnih 100 dana ili prisutnost cirkulišućih antitijela (pogledati dio 4.3). Cirkulišuća antitijela mogu biti prisutna tokom nekoliko godina. Enoksaparin-natrijum se mora primjenjivati uz poseban oprez kod pacijenata koji u anamnezi (> 100 dana) imaju heparinom izazvanu trombocitopeniju bez cirkulišućih antitijela. Odluka o primjeni enoksaparin-natrijuma u takvom slučaju se smije donijeti tek nakon pažljive ocjene koristi i rizika te razmatranja drugih mogućih neheparinskih terapija (npr. danaparoid-natrijuma ili lepirudina).

- *Praćenje broja trombocita*

Liječenje pacijenata s brojem trombocita ispod 80 g/L koji boluju od karcinoma, antikoagulacijsku terapiju jedino je moguće razmotriti od slučaja do slučaja, te je preporučeno pažljivo praćenje.

Rizik od HIT-a posredovanog antitijelima postoji i kod niskomolekularnih heparina. Ako dođe do trombocitopenije, ona obično nastupa između 5. i 21. dana nakon početka liječenja enoksaparin-natrijumom. Rizik od HIT-a je veći u postoperativnom periodu i to uglavnom nakon hirurških zahvata na srcu i kod onkoloških pacijenata.

Stoga se preporučuje da se broj trombocita utvrdi prije započinjanja terapije enoksaparin-natrijumom i da se redovno kontroliše tokom liječenja. Ako postoje klinički simptomi koji ukazuju na HIT (bilo koja nova epizoda arterijske i/ili venske tromboembolije, bolna kožna lezija na mjestu injiciranja te alergijska ili anafilaktoidna reakcija tokom liječenja), treba odrediti broj trombocita. Pacijenti moraju biti svjesni da se ti simptomi mogu pojaviti i da u tom slučaju o njima moraju obavijestiti svog ljekara porodične medicine. U praksi, ako se primijeti i potvrdi značajan pad broja trombocita (30 - 50% prvobitne vrijednosti), liječenje enoksaparin-natrijumom mora se odmah prekinuti, a pacijenta prebaciti na neku drugu, neheparinsku antikoagulacijsku terapiju.

- *Krvarenje*

Kao i kod drugih antikoagulansa, krvarenje se može javiti na bilo kojem mjestu. Ako dođe do krvarenja, treba utvrditi izvor krvarenja i uvesti odgovarajuće liječenje. Kao i svaki drugi antikoagulans, enoksaparin-natrijum mora se primjenjivati uz oprez kod stanja kod kojih postoji povećan rizik od krvarenja, kao što su:

- poremećaj hemostaze
- peptički ulkus u anamnezi
- nedavno pretrpljen ishemijski moždani udar
- teška arterijska hipertenzija
- nedavna dijabetička retinopatija
- neurološki ili oftalmološki hirurški zahvat
- istovremena primjena lijekova koji utiču na hemostazu (pogledati dio 4.5).

- *Laboratorijske pretrage*

U dozama u kojima se koristi za profilaksu venske tromboembolije, enoksaparin-natrijum ne utiče značajno na vrijeme krvarenja ni opšte parametre zgrušavanja krvi, a ne utiče ni na agregaciju trombocita ni na vezivanje fibrinogena za trombocite.

Kad se primjenjuje u većim dozama, može doći do produženja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) i aktiviranog vremena zgrušavanja (engl. activated clotting time, ACT). Obzirom da produženje aPTV-a i ACT-a nisu u linearnoj korelaciji sa povećanjem antitrombotičke aktivnosti enoksaparin-natrijuma, nisu prikladna ni pouzdana mjerila za praćenje aktivnosti enoksaparin-natrijuma.

- *Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija*

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

Kod primjene enoksaparin-natrijuma tokom spinalne/epiduralne anestezije ili spinalne punkcije prijavljeni su slučajevi neuraksijalnih hematoma, koji su doveli do dugoročne ili trajne paralize. Ti događaji su rijetki kada se enoksaparin-natrijum primjenjuje u dozama od 4000 i.j. (40 mg) jedanput na dan ili nižima. Rizik od tih događaja veći je kod upotrebe poslijeoperacijskih trajnih epiduralnih katetera, istovremene primjene dodatnih lijekova koji utiču na hemostazu, poput nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL),

traumatske ili ponovljene epiduralne ili spinalne punkcije, kao i kod pacijenata koji u anamnezi imaju hirurški zahvat na kičmi ili deformaciju kičme.

Da bi se smanjio mogući rizik od krvarenja povezanog sa primjenom enoksaparin-natrijuma tokom epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili spinalne punkcije, treba uzeti u obzir farmakokinetički profil enoksaparin-natrijuma (pogledati dio 5.2). Postavljanje i uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalnu punkciju najbolje je provesti kada je antikoagulacijsko dejstvo enoksaparin-natrijuma nisko; međutim, tačno vrijeme do postizanja dovoljno niskog antikoagulacijskog dejstva u svakog pojedinog pacijenta nije poznato. Potrebno je dodatno razmotriti primjenu kod pacijenata kojima je klirens kreatinina [15–30 ml/min] jer je kod njih eliminacija enoksaparina dugotrajnija (pogledati dio 4.2).

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

- *Nekroza kože/kožni vaskulitis*

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

- *Postupci perkutane koronarne revaskularizacije*

Da bi se minimizovao rizik od krvarenja nakon vaskularnog pristupa tokom liječenja nestabilne angine, NSTEMI-ja i akutnog STEMI-ja, treba se tačno pridržavati preporučenih intervala između injekcijskih doza enoksaparin-natrijuma. Važno je postići hemostazu na mjestu uboda nakon PCI-ja. Ako se koristi vaskularna kopča, ovojnica se može odmah ukloniti. Ako se provodi ručna kompresija, ovojnicu treba ukloniti 6 sati nakon posljednje i.v./s.c. injekcije enoksaparin-natrijuma. Ako treba nastaviti liječenje enoksaparin-natrijumom, sljedeća doza prema rasporedu smije se primijeniti tek 6 do 8 sati nakon skidanja ovojnice. Mjesto na kojem je proveden zahvat treba promatrati zbog moguće pojave znakova krvarenja ili nastanka hematoma.

- *Akutni infektivni endokarditis*

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

- *Mehanički umjetni srčani zalisci*

Primjena enoksaparin-natrijuma u tromboprofilaksi kod pacijenata sa mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima nije adekvatno ispitana. Kod pacijenata sa mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima koji su primali enoksaparin-natrijum za tromboprofilaksu prijavljeni su izolovani slučajevi tromboze umjetnog srčanog zaliska. Doprinosеći faktori, uključujući osnovnu bolest i nedovoljne kliničke podatke, ograničavaju mogućnost procjene tih slučajeva. Neki od ovih slučajeva zabilježeni su kod trudnica kod kojih je tromboza uzrokovala smrt i majke i ploda.

- *Trudnice sa mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima*

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

- *Starije osobe*

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

- *Oštećenje funkcije bubrega*

Kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije povećana je izloženost enoksaparin-natrijumu, što povećava rizik od krvarenja. Kod tih pacijenata preporučuje se pažljivo kliničko praćenje, a može se razmotriti i biološko praćenje određivanjem anti-Xa aktivnosti (pogledati dijelove 4.2 i 5.2).

Enoksaparin-natrijum se ne preporučuje za pacijente u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (klirens kreatinina < 15 ml/min) zbog nedovoljno podataka o primjeni u toj populaciji u svim indikacijama osim sprečavanja nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tokom hemodijalize.

Zbog značajno povećane izloženosti enoksaparin-natrijumu kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina: 15 - 30 ml/min), preporučuje se prilagoditi doze u terapijskom i profilaktičkom rasponu (pogledati dio 4.2).

Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata sa umjerenim (klirens kreatinina: 30 - 50 ml/min) i blagim (klirens kreatinina: 50 - 80 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije.

- *Oštećenje funkcije jetre*

Enoksaparin-natrijum treba primjenjivati uz oprez kod pacijenata s oštećenjem jetrene funkcije zbog povećane mogućnosti krvarenja. Prilagođavanje doze na osnovu praćenja nivoa aktivnosti anti-Xa nije pouzdano kod pacijenata sa cirozom jetre pa se ne preporučuje (pogledati dio 5.2).

- *Niska tjelesna težina*

Kod žena i muškaraca niske tjelesne težine (< 45 kg odnosno < 57 kg) primijećeno je povećanje izloženosti enoksaparin-natrijumu u profilaktičkim dozama (neprilagođenima tjelesnoj težini), koje može povećati rizik od krvarenja. Stoga se kod tih pacijenata preporučuje pažljivo kliničko praćenje (pogledati dio 5.2).

- *Gojazni pacijenti*

Gojazni pacijenti imaju veći rizik od tromboembolije. Sigurnost i djelotvornost profilaktičkih doza kod gojaznih pacijenata (ITM > 30 kg/m²) nisu u potpunosti ustanovljene i ne postoji konsenzus o prilagođavanju doze. Te pacijente treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma tromboembolije.

- *Hiperkalijemija*

Heparin može suprimirati lučenje aldosterona iz nadbubrežne žlijezde i tako dovesti do hiperkalijemije (pogledati dio 4.8), naročito kod pacijenata sa šećernom bolešću, hroničnim zatajenjem bubrega i otprije postojećom metaboličkom acidozom te pacijenata koji uzimaju lijekove za koje se zna da povisuju nivo kalijuma (pogledati dio 4.5). Treba redovno kontrolisati nivo kalijuma u plazmi, naročito kod rizičnih pacijenata.

- *Sljedivost*

Niskomolekularni heparini su biološki lijekovi. Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeno ime i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati u karton pacijenta.

Sadržaj natrijuma

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

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuje se istovremena primjena:

- *Lijekovi koji utiču na hemostazu (pogledati dio 4.4)*

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

- sistemski salicilati, acetilsalicilna kiselina u antiinflamatornim dozama i NSAIL-ovi, uključujući ketorolak,
- ostali trombolitički lijekovi (npr. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) i antikoagulansi (pogledati dio 4.2).

Istovremena primjena uz oprez:

Sljedeći lijekovi se mogu primjenjivati zajedno sa enoksaparin-natrijumom uz oprez:

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

- inhibitori agregacije trombocita, uključujući acetilsalicilnu kiselinu u antiagregacijskoj dozi (kardioprotekcija), klopidogrel, tiklopidin i antagoniste glikoproteina IIb/IIIa indikovane kod akutnog koronarnog sindroma zbog rizika krvarenja,
- dekstran 40,
- sistemski glukokortikoidi.

- *Lijekovi koji povišuju nivo kalijuma:*

Lijekovi koji povišuju nivo kalijuma u serumu mogu se primjenjivati istovremeno sa enoksaparin-natrijumom uz pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje (pogledati dijelove 4.4 i 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da enoksaparin minimalno prolazi kroz placentu. Enoksaparin-natrijum se smije primjenjivati tokom trudnoće samo ako ljekar utvrdi da postoji jasna potreba.

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

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

Dojenje

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

Plodnost

Nema kliničkih podataka o uticaju enoksaparin-natrijuma na plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala ni na kakvo dejstvo na plodnost (pogledati dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Enoksaparin-natrijum ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Enoksaparin-natrijum se ocjenjivao kod više od 15000 pacijenata koji su primali enoksaparin-natrijum u kliničkim ispitivanjima. To je uključivalo 1776 slučajeva profilakse duboke venske tromboze nakon ortopedskog ili abdominalnog hirurškog zahvata kod pacijenata sa rizikom od tromboembolijskih komplikacija, 1169 slučajeva profilakse duboke venske tromboze kod medikamentozno liječenih pacijenata sa akutnom bolešću i izuzetno ograničenom pokretljivošću, 559 slučajeva liječenja DVT-a praćenog PE-om ili bez njega, 1578 slučajeva liječenja nestabilne angine i infarkta miokarda bez Q-zupca te 10176 slučajeva liječenja akutnog STEMI-ja.

Režim liječenja enoksaparin-natrijumom koji se primjenjivao u tim kliničkim ispitivanjima razlikovao se u zavisnosti od indikacija. Doza enoksaparin-natrijuma iznosila je 4000 i.j. (40 mg) s.c. jedanput na dan za profilaksu duboke venske tromboze nakon hirurškog zahvata ili kod medikamentozno liječenih pacijenata sa akutnom bolešću i izuzetno ograničenom pokretljivošću. Kod liječenja DVT-a praćenog PE-om ili bez njega, pacijenti su primali enoksaparin-natrijum u subkutanoj dozi od 100 i.j./kg (1 mg/kg) svakih 12 sati ili u subkutanoj dozi od 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan. U kliničkim ispitivanjima primjene za liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez Q-zupca, doza je iznosila 100 i.j./kg (1 mg/kg) s.c. svakih 12 sati, dok je u kliničkom ispitivanju primjene za liječenje akutnog STEMI-ja režim liječenja enoksaparin-natrijumom uključivao primjenu intravenske bolusne doze od 3000 i.j. (30 mg), nakon koje se primjenjivala subkutana doza od 100 i.j./kg (1 mg/kg) svakih 12 sati.

U kliničkim ispitivanjima najčešće prijavljena neželjena dejstva su bila krvarenja, trombocitopenija i trombocitoza (pogledati dio 4.4 i dio „Opis odabranih neželjenih dejstava“ u nastavku).

Sigurnosni profil enoksaparina za produženo liječenje DVT-a i PE-a kod pacijenata koji boluju od karcinoma sličan je sigurnosnom profilu enoksaparina za liječenje DVT-a i PE-a.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Ostala neželjena dejstva primijećena u kliničkim ispitivanjima i prijavljena nakon stavljanja lijeka u promet (*označava neželjena dejstva prijavljena nakon stavljanja lijeka u promet) navedena su u nastavku. Učestalost pojavljivanja definiše se kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); i vrlo rijetko ($< 1/10,000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sistema neželjena dejstva su navedena u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

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

Poremećaji imunološkog sistema

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

Poremećaji nervnog sistema

- Često: glavobolja*

Vaskularni poremećaji

- Rijetko: hematoma kičme* (ili neuraksijalni hematoma). Ta neželjena dejstva su dovela do različitog stepena neurološkog oštećenja, uključujući dugotrajnu ili trajnu paralizu (pogledati dio 4.4).

Poremećaji jetre i žuči

- Vrlo često: povišene vrijednosti jetrenih enzima (uglavnom transaminaze > 3 puta iznad gornje granice normale)

- Manje često: hepatocelularno oštećenje jetre*
- Rijetko: holestatsko oštećenje jetre*

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Poremećaji mišićno-koštanog sistema, vezivnog tkiva i kostiju

- Rijetko: osteoporoza* nakon dugotrajne terapije (duže od tri mjeseca)

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

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

Pretrage

- Rijetko: hiperkalijemija* (pogledati dio 4.4 i 4.5).

Opis odabranih neželjenih dejstava

Krvarenja

Uključivala su velika krvarenja, prijavljena kod najviše 4,2% pacijenata (hirurških pacijenata). Neki od tih slučajeva imali su smrtni ishod. Kod hirurških pacijenata su se komplikacije krvarenja smatrale velikim: (1) ako je krvarenje uzrokovalo značajan klinički događaj ili (2) ako je krvarenje bilo praćeno padom vrijednosti hemoglobina za ≥ 2 g/dl ili transfuzijom 2 ili više jedinica krvnih pripravaka. Retroperitonejska i intrakranijalna krvarenja uvijek su se smatrala velikim. Kao i kod drugih antikoagulansa, krvarenje može nastupiti ako su prisutni s njim povezani faktori rizika poput: organskih lezija sklonih krvarenju, invazivnih postupaka ili istovremene primjene lijekova koji utiču na hemostazu (pogledati dijelove 4.4 i 4.5).

Organski sistem	Profilaksa kod hirurških pacijenata	Profilaksa kod medikamentozno liječenih pacijenata	Liječenje kod pacijenata sa DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	Produženo liječenje DVT-a i PE-a kod pacijenata koji boluju od karcinoma	Liječenje kod pacijenata sa nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez Q-zupca	Liječenje kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	<i>Vrlo često:</i> krvarenje ^a <i>Rijetko:</i> retroperitonejsko krvarenje	<i>Često:</i> krvarenje ^a	<i>Vrlo često:</i> krvarenje ^a <i>Manje često:</i> intrakranijalno krvarenje, retroperitonejsko krvarenje	<i>Često^b:</i> krvarenje	<i>Često:</i> krvarenje ^a <i>Rijetko:</i> retroperitonejsko krvarenje	<i>Često:</i> krvarenje ^a <i>Manje često:</i> intrakranijalno krvarenje, retroperitonejsko krvarenje

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

^b: učestalost se temelji na retrospektivnom ispitivanju iz registra koje uključuje 3526 pacijenata (pogledati dio 5.1)

Trombocitopenija i tromboza (pogledati dio 4.4 Praćenje broja trombocita)

Organski sistem	Profilaksa kod hirurških pacijenata	Profilaksa kod medikamentozn o liječenih pacijenata	Liječenje kod pacijenata sa DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	Produženo liječenje DVT-a i PE-a kod pacijenata koji boluju od karcinoma	Liječenje kod pacijenata sa nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez Q-zupca	Liječenje kod pacijenata sa akutnim ST-jem
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	<i>Vrlo često:</i> trombocitoza ^β <i>Često:</i> trombocitopenija	<i>Manje često:</i> trombocitopenija	<i>Vrlo često:</i> trombocitoza ^β <i>Često:</i> trombocitopenija	<i>Nepoznato:</i> trombocitopenija	<i>Manje često:</i> trombocitopenija	<i>Često:</i> trombocitoza trombocitopenija <i>Vrlo rijetko:</i> Imunoalergična trombocitopenija

^β: Povišen nivo trombocita >400 G/l

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost enoksaparin-natrijuma kod djece nisu ustanovljene (pogledati dio 4.2).

Prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Slučajno predoziranje enoksaparin-natrijumom nakon intravenske, izvantjelesne ili subkutane primjene može dovesti do komplikacija u vidu krvarenja. Nije izgledno da će se enoksaparin-natrijum resorbovati nakon peroralne primjene, čak ni ako se primijene visoke doze.

Liječenje

Antikoagulacijsko dejstvo može se u velikoj mjeri neutralizovati sporom intravenskom injekcijom protamina. Doza protamina ovisi o injiciranoj dozi enoksaparin-natrijuma; ako je enoksaparin-natrijum primijenjen unutar prethodnih 8 sati, 1 mg protamina neutralizuje antikoagulacijsko dejstvo 100 i.j. (1 mg) enoksaparin-natrijuma. Ako se enoksaparin-natrijum injicirao više od 8 sati prije primjene protamina ili ako se utvrdi da treba primijeniti još jednu dozu protamina, može se primijeniti infuzija 0,5 mg protamina po 100 i.j. (1 mg) enoksaparin-natrijuma. Ako je od injekcije enoksaparin-natrijuma prošlo 12 sati, primjena protamina možda ni neće biti potrebna. Međutim, čak i kada se primijene visoke doze protamina, anti-Xa aktivnost enoksaparin-natrijuma nikada se u potpunosti ne neutralizuje (maksimalno 60%) (pogledati informacije o lijeku za soli protamina).

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: antitrombotici, heparinska grupa.

ATC: B01A B05

Inhixa je sličan biološki lijek.

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

Farmakodinamička dejstva

Enoksaparin je niskomolekularni heparin, sa srednjom molekulskom masom od približno 4500 daltona, kod koga su antitrombotička i antikoagulantna aktivnost standardnog heparina razdvojene. Aktivna supstanca je natrijumova so.

U pročišćenom sistemu *in vitro*, enoksaparin-natrijum ostvaruje snažnu anti-Xa aktivnost (približno 100 i.j./mg) i slabu anti-IIa ili antitrombinsku aktivnost (približno 28 i.j./mg), uz omjer od 3,6. U tim antikoagulacijskim aktivnostima posreduje antitrombin III (ATIII), što kod ljudi dovodi do antitrombotičke aktivnosti.

Osim anti-Xa i anti-IIa aktivnosti, kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata te u nekliničkim modelima utvrđena su i dodatna antitrombotička i antiupalna svojstva enoksaparina. Ona uključuju od ATIII zavisnu inhibiciju drugih faktora zgrušavanja, na primjer faktora VIIa, indukciju otpuštanja endogenog inhibitora puta tkivnog faktora (engl. tissue factor pathway inhibitor, TFPI), kao i smanjeno otpuštanje von Willebrandova faktora (vWF) iz vaskularnog endotela u krvotok. Poznato je da ti faktori doprinose sveukupnom antitrombotičkom dejstvu enoksaparin-natrijuma. Kada se koristi za profilaktičko liječenje, enoksaparin-natrijum ne utiče značajno na aPTV.

Kada se koristi za kurativno liječenje, enoksaparin-natrijum može produžiti aPTV 1,5 - 2,2 puta u odnosu na kontrolno vrijeme pri najvišoj aktivnosti.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti povezane sa hirurškim zahvatom

- Produžena profilaksa VTE-a nakon ortopedskog hirurškog zahvata

U dvostruko slijepom ispitivanju produžene profilakse kod pacijenata podvrgnutih hirurškom zahvatu zamjene kuka, 179 pacijenata bez venske tromboembolijske bolesti, koji su prvobitno (tokom hospitalizacije) bili liječeni enoksaparin-natrijumom u subkutanoj dozi od 4000 i.j. (40 mg), randomizovano je da nakon otpuštanja iz bolnice prima enoksaparin-natrijum u dozi od 4000 i.j. (40 mg) (n=90) s.c. jedanput na dan ili placebo (n=89) tokom 3 sedmice. Incidencija DVT-a tokom produžene profilakse bila je značajno niža uz enoksaparin-natrijum nego uz placebo, a nije prijavljen nijedan slučaj PE-a. Nije došlo do velikih krvarenja.

Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tabeli.

	Enoksaparin-natrijum 4000 i.j. (40 mg) jedanput na dan subkutano n (%)	Placebo jedanput na dan subkutano n (%)
Svi liječeni pacijenti koji su primali produženu profilaksu	90 (100)	89 (100)
Ukupni VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Ukupni DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimalni DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p- vrijednost naspram placeba =0,008 #p-vrijednost naspram placeba =0,537		

U drugom dvostruko slijepom ispitivanju, 262 pacijenta bez VTE-a podvrgnuta hirurškom zahvatu zamjene kuka, koji su prvobitno (tokom hospitalizacije) bili liječeni enoksaparin-natrijumom u subkutanoj

dozi od 4000 i.j. (40 mg), randomizovano je da nakon otpuštanja iz bolnice primaju enoksaparin-natrijum u dozi od 4000 i.j. (40 mg) (n=131) s.c. jedanput na dan ili placebo (n=131) tokom 3 sedmice. Slično kao i u prvom ispitivanju, incidenca VTE-a tokom produžene profilakse bila je značajno niža uz enoksaparin-natrijum nego uz placebo i za ukupni VTE (21 uz enoksaparin-natrijum [16%] naspram 45 uz placebo [34,4%]; p=0,001) i za proksimalni DVT (8 uz enoksaparin-natrijum [6,1%] naspram 28 uz placebo [21,4%]; p < 0,001). Nije utvrđena razlika u velikim krvarenjima između grupe liječene enoksaparin-natrijumom i one koja je primala placebo.

- Produžena profilaksa DVT-a nakon onkološkog hirurškog zahvata
Dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje uspoređivalo je sigurnost i djelotvornost četverosedmičnog i jednosedmičnog režima profilakse enoksaparin-natrijumom kod 332 pacijenta podvrgnuta elektivnom onkološkom hirurškom zahvatu u abdomenu ili zdjelici. Pacijenti su primali enoksaparin-natrijum (4000 i.j. [40 mg] s.c.) svakodnevno tokom 6 do 10 dana, nakon čega su bili randomizovani za primanje enoksaparin-natrijuma ili placebo tokom još 21 dana. Obostrana venografija provedena je između 25. i 31. dana, ili ranije ako su se pojavili simptomi venske tromboembolije. Pacijente se pratilo tokom tri mjeseca. Profilaksa enoksaparin-natrijumom tokom četiri sedmice nakon onkološkog hirurškog zahvata u abdomenu ili zdjelici značajno je snizila incidencu tromboze potvrđene venografijom u poređenju sa jednosedmičnom profilaksom enoksaparin-natrijumom. Stopa venske tromboembolije na kraju dvostruko slijepo faze iznosila je 12,0% (n=20) u grupi koja je primala placebo te 4,8% (n=8) u grupi liječenoj enoksaparin-natrijumom; p=0,02. Ta je razlika bila prisutna i nakon tri mjeseca (13,8% naspram 5,5% [n=23 naspram 9], p=0,01). Nije bilo razlika u stopama krvarenja ili drugih komplikacija tokom dvostruko slijepog perioda i tokom perioda praćenja.

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti kod medikamentozno liječenih pacijenata sa akutnom bolešću za koju se očekuje da će ograničiti pokretljivost

U dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju sa paralelnim grupama, enoksaparin-natrijum u dozi od 2000 i.j. (20 mg) ili 4000 i.j. (40 mg) subkutano jedanput na dan upoređivao se sa placebo u profilaksi DVT-a kod medikamentozno liječenih pacijenata sa izuzetno ograničenom pokretljivošću tokom akutne bolesti (što se definisalo kao dužina hodne pruge < 10 metara tokom ≤ 3 dana). U tom ispitivanju su učestvovali pacijenti sa zatajenjem srca (NYHA kategorije III ili IV), akutnim respiratornim zatajenjem ili komplikovanom hroničnom respiratornom insuficijencijom te akutnom infekcijom ili akutnom reumatskom bolešću, povezanim sa najmanje jednim faktorom rizika za VTE (dob ≥ 75 godina, rak, prethodni VTE, gojaznost, varikozne vene, hormonska terapija te hronično srčano ili respiratorno zatajenje). U ispitivanje su bila uključena ukupno 1102 pacijenta, a liječeno je njih 1073. Liječenje je trajalo 6 do 14 dana (medijan trajanja: 7 dana). Kada se primjenjivao u dozi od 4000 i.j. (40 mg) s.c. jedanput na dan, enoksaparin-natrijum je značajno snizio incidencu VTE-a u odnosu na placebo. Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tabeli.

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

Približno 3 mjeseca nakon uključivanja u ispitivanje, incidenca VTE-a i dalje je bila značajno niža u grupi liječenoj enoksaparin-natrijumom u dozi od 4000 i.j. (40 mg) nego u onoj koja je primala placebo. Stopa

svih krvarenja i velikih krvarenja iznosila je 8,6% odnosno 1,1% u grupi koja je primala placebo, 11,7% odnosno 0,3% u grupi liječenoj enoksaparin-natrijumom u dozi od 2000 i.j. (20 mg) te 12,6% odnosno 1,7% u grupi koja je primala enoksaparin-natrijum u dozi od 4000 i.j. (40 mg).

Liječenje duboke venske tromboze praćene plućnom embolijom ili bez nje

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

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

Stopa velikih krvarenja iznosila je 1,7% u grupi liječenoj enoksaparin-natrijumom u dozi od 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan, 1,3% u grupi liječenoj enoksaparin-natrijumom u dozi od 100 i.j./kg (1 mg/kg) dvaput na dan te 2,1% u grupi koja je primala heparin.

Produženo liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i sprečavanje njihovog ponavljanja kod pacijenata koji boluju od karcinoma

U kliničkim ispitivanjima s ograničenim brojem pacijenata, prijavljene stope ponovljenih VTE-a kod pacijenata liječenih enoksaparinom koji se primjenjuje jednom ili dva puta dnevno tokom 3 do 6 mjeseci izgledaju usporedivo s onim liječenih varfarinom.

Učinkovitost u stvarnom okruženju procjenjena je u kohorti od 4451 pacijenata sa simptomatskim VTE-om koji boluju od karcinoma iz internacionalnog registra pacijenata koji imaju VTE i druga trombotska stanja (RIETE). 3526 pacijenata primalo je enoksaparin subkutano u razdoblju do 6 mjeseci, 925 pacijenata subkutano primalo je tinzaparin ili delteparin. Među 3526 pacijenata koji su liječeni enoksaparinom, 891 pacijent liječen je sa 1,5 mg/kg jedanput dnevno kao početno liječenje i produženo liječenje u razdoblju do 6 mjeseci (samo jedanput dnevno), 1854 pacijenat primali su početni režim doziranja od 1,0 mg/kg dva puta dnevno i produženo liječenje tokom do 6 mjeseci (samo dva puta dnevno), a 687 pacijent primao je 1,0 mg/kg dva puta dnevno kao početno liječenje nakon čega je slijedilo 1,5 mg/kg jedanput dnevno (prvo dva puta dnevno, a zatim jedanput dnevno) kao produženo liječenje u razdoblju do 6 mjeseci. Srednje trajanje liječenja do promjene režima doziranja iznosilo je 17 dana, a medijan trajanja liječenje do promjene režima doziranja iznosio je 8 dana. Nije bilo značajne razlike u stopi ponavljanja VTE-a između dvije

liječene grupe (pogledati tabelu), pri čemu je enoksaparin zadovoljavao unaprijed određeni kriterij neinferiornosti od 1,5 (HR prilagođen relevantnim kovarijantama 0,817; 95% CI: 0,499-1,336). Nije bilo statistički značajne razlike između dvije liječene grupe s obzirom na relativne rizike od velikog (smrtonosnog ili nesmrtonosnog) krvarenja i smrti zbog bilo kojeg uzroka (pogledati tabelu).

Tabela. Učinkovitost i sigurnost ishoda u ispitivanju RIETECAT

Ishod	Enoksaparin N=3526	Drugi heparini niske molekulske mase N=925	Prilagođeni omjeri hazarda enoksaprin/ drugi heparini niske molekulske mase [95% interval pouzdanosti]
Ponavljanje VTE-a	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Velika krvarenja	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Manja krvarenja	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Ukupna smrtnost	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

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

Tabela. Ishod nakon 6 mjeseci kod pacijenata koji su završili liječenje od 6 mjeseci, prema različitim režimima doziranja

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

* svi su podaci s intervalom pouzdanosti od 95%

Liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju učestvovao je 3171 pacijent uključen u ispitivanje u akutnoj fazi nestabilne angine ili infarkta miokarda bez Q-zupca. Pacijenti su bili randomizovani da u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom (100 do 325 mg jedanput na dan) primaju enoksaparin-natrijum u dozi od 100 i.j. /kg (1 mg/kg) s.c. svakih 12 sati ili nefrakcionisani heparin u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u. Pacijenti su se morali liječiti u bolnici tokom najmanje 2 a najviše 8 dana, do kliničke stabilizacije, postupaka revaskularizacije ili otpusta iz bolnice. Pacijente se moralo pratiti do 30 dana. U poređenju sa heparinom, enoksaparin-natrijum je značajno snizio kombinovanu incidencu angine pektoris, infarkta miokarda i smrti, uz sniženje sa 19,8 na 16,6% (smanjenje relativnog rizika: 16,2%) 14. dana. To sniženje kombinovane incidence bilo je održano nakon 30 dana (s 23,3 na 19,8%; smanjenje relativnog rizika: 15%).

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

Liječenje akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju učestvovalo je 20479 pacijenata sa STEMI-jem koji su bili kandidati za primanje fibrinolitičke terapije. Pacijenti su bili randomizovani za primanje enoksaparin-natrijuma u jednokratnoj bolusnoj dozi od 3000 i.j. (30 mg) i.v. plus 100 i.j./kg (1 mg/kg) s.c., nakon kojih su slijedile subkutane injekcije enoksaparin-natrijuma u dozi od 100 i.j./kg (1 mg/kg) svakih 12 sati, ili za primanje nefrakcionisanog heparina u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u tokom 48 sati. Svi pacijenti su primali i acetilsalicilnu kiselinu tokom najmanje 30 dana. Strategija doziranja enoksaparin-natrijuma bila je prilagođena kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije i starijih pacijenata u dobi od najmanje 75 godina. Subkutane injekcije enoksaparin-natrijuma primjenjivale su se do otpusta iz bolnice ili tokom najviše osam dana (šta god je nastupilo prvo).

4716 pacijenata podvrgnuto je perkutanoj koronarnoj intervenciji uz primjenu antitrombotičke terapije korištenjem studijskih lijekova („slijepa proba“). Dakle, kod pacijenata koji su primali enoksaparin-natrijum PCI je proveden uz primjenu enoksaparin-natrijuma (bez prelaska na drugi lijek) prema režimu utvrđenom u prethodnim ispitivanjima, tj. bez dodatne doze ako je posljednja subkutana doza primijenjena manje od 8 sati prije napuhavanja balona, odnosno uz intravensku bolusnu dozu enoksaparin-natrijuma od 30 i.j./kg (0,3 mg/kg) ako je posljednja subkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona.

U poređenju sa nefrakcionisanim heparinom, enoksaparin-natrijum je značajno snizio incidencu primarne mjere ishoda, koja je objedinjavala smrt zbog bilo kojeg uzroka ili ponovljeni infarkt miokarda unutar prvih 30 dana nakon randomizacije (9,9% u grupi koja je primala enoksaparin-natrijum u poređenju sa 12,0% u grupi koja je primala nefrakcionisani heparin), uz smanjenje relativnog rizika za 17% ($p < 0,001$).

Terapijska korist enoksaparin-natrijuma, koja je primijećena kod niza ishoda djelotvornosti, nastupila je nakon 48 sati, kada je zabilježeno smanjenje relativnog rizika od ponovljenog infarkta miokarda za 35% u poređenju sa liječenjem nefrakcionisanim heparinom ($p < 0,001$).

Povoljno dejstvo enoksaparin-natrijuma na primarnu mjeru ishoda bilo je dosljedno u svim ključnim podgrupama, uključujući podgrupe prema dobi, polu, mjestu infarkta, šećernoj bolesti u anamnezi, infarktu miokarda u anamnezi, vrsti primijenjenog fibrinolitika i vremenu do liječenja ispitivanim lijekom.

Primijećena je značajna terapijska korist enoksaparin-natrijuma u poređenju sa nefrakcionisanim heparinom kod pacijenata podvrgnutih perkutanoj koronarnoj intervenciji unutar 30 dana nakon randomizacije (smanjenje relativnog rizika za 23%) ili medikamentoznom liječenju (smanjenje relativnog rizika za 15%; $p=0,27$ za interakciju).

Stopa kompozitne mjere ishoda, koja je uključivala smrt, ponovljeni infarkt miokarda ili intrakranijalno krvarenje (mjerilo neto kliničke koristi), nakon 30 dana bila je značajno niža ($p < 0,0001$) u grupi koja je primala enoksaparin-natrijum (10,1%) nego u onoj liječenoj heparinom (12,2%), što predstavlja smanjenje relativnog rizika za 17% u korist liječenja enoksaparin-natrijumom.

Incidencija velikih krvarenja nakon 30 dana bila je značajno viša ($p < 0,0001$) u grupi liječenoj enoksaparin-natrijumom (2,1%) nego u onoj koja je primala heparin (1,4%). Incidencija gastrointestinalnog krvarenja bila je viša u grupi liječenoj enoksaparin-natrijumom (0,5%) nego u onoj koja je primala heparin (0,1%), dok je incidencija intrakranijalnog krvarenja bila slična u obje grupe (0,8% uz enoksaparin-natrijum).

naspram 0,7% uz heparin). Povoljno dejstvo enoksaparin-natrijuma na primarnu mjeru ishoda primijećeno tokom prvih 30 dana održalo se tokom 12-mjesečnog perioda praćenja.

Oštećenje funkcije jetre

Prema podacima iz literature, čini se da je primjena enoksaparin-natrijuma u dozi od 4000 i.j. (40 mg) kod pacijenata sa cirozom (Child-Pugh stadij B-C) sigurna i djelotvorna za sprečavanje tromboze portalne vene. Treba napomenuti da ispitivanja literature mogu imati ograničenja. Potreban je oprez kod pacijenata sa oštećenjem jetrene funkcije jer kod tih pacijenata postoji povećana mogućnost krvarenja (pogledati dio 4.4), a nisu provedena formalna ispitivanja utvrđivanja doze kod pacijenata sa cirozom (Child-Pugh stadij A, B i C).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Opšte karakteristike

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

Apsorpcija

Apsolutna bioraspodivnost enoksaparin-natrijuma nakon subkutane injekcije, na osnovu anti-Xa aktivnosti, iznosi gotovo 100%.

Mogu se koristiti različite doze i formulacije te režimi doziranja.

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

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

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

Injekcijska zapremina i koncentracija doze u rasponu od 100 do 200 mg/ml ne utiču na farmakokinetičke parametre kod zdravih dobrovoljaca. Čini se da je farmakokinetika enoksaparin-natrijuma linearna u svim preporučenim rasponima doza. Intraindividualna i interindividualna varijabilnost je niska. Nakon ponovljene subkutane primjene ne dolazi do nakupljanja.

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

Distribucija

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

Metabolizam

Enoksaparin-natrijum se uglavnom metaboliše u jetri procesima desulfatacije i/ili depolimerizacije, kojima se razgrađuje na elemente manje molekulske mase sa znatno smanjenom biološkom aktivnošću.

Eliminacija

Enoksaparin-natrijum je lijek sa niskom stopom klirensa; srednja vrijednost plazmatskog klirensa anti-Xa aktivnosti nakon 6-satne i.v. infuzije doze od 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) iznosi 0,74 l/h.

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

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

Posebne populacije

Starije osobe

Prema rezultatima populacijske farmakokinetičke analize, kinetički profil enoksaparin-natrijuma ne razlikuje se između starijih i mlađih ispitanika ako je bubrežna funkcija normalna. Međutim, poznato je da se bubrežna funkcija smanjuje sa porastom dobi, pa eliminacija enoksaparin-natrijuma može biti smanjena kod starijih pacijenata (pogledati dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju provedenom kod pacijenata sa uznapredovalom cirozom liječenih enoksaparin-natrijumom u dozi od 4000 i.j. (40 mg) jedanput na dan, smanjenje vršne anti-Xa aktivnosti bilo je povezano sa povećanjem težine oštećenja jetrene funkcije (koja se ocjenjivala prema Child-Pugh klasifikaciji). To se smanjenje prvenstveno pripisalo padu nivoa ATIII kao posljedici smanjene sinteze ATIII kod pacijenata sa oštećenjem jetrene funkcije.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Hemodijaliza

Nakon jednokratne intravenske doze od 25 i.j. (0,25 mg/kg), 50 i.j. (0,50 mg/kg) ili 100 i.j./kg (1,0 mg/kg), farmakokinetika enoksaparin-natrijuma činila se sličnom onoj u kontrolnoj grupi, ali je AUC bio dvostruko viši nego u kontrolnoj grupi.

Tjelesna težina

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

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

Farmakokinetičke interakcije

Nisu primijećene farmakokinetičke interakcije između enoksaparin-natrijuma i trombolitika pri njihovoj istovremenoj primjeni.

5.3 Neklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Osim antikoagulacijskih dejstava enoksaparin-natrijuma, nije bilo dokaza štetnih dejstava pri dozi od 15 mg/kg na dan u 13-sedmičnom ispitivanju toksičnosti subkutane primjene ni kod pacova ni kod pasa, te pri dozi od 10 mg/kg na dan u 26-sedmičnom ispitivanju toksičnosti subkutane i intravenske primjene ni kod pacova ni kod majmuna.

Enoksaparin-natrijum nije pokazao mutageno djelovanje u testovima *in vitro*, uključujući Amesov test i test mutacija na mišjim ćelijama limfoma, kao ni klastogeno djelovanje u testu hromosomskih aberacija na ljudskim limfocitima *in vitro* i testu hromosomskih aberacija na ćelijama koštane srži pacova *in vivo*.

Ispitivanja provedena na skotnim ženka pacova i kunića pri subkutanim dozama enoksaparin-natrijuma do 30 mg/kg/dan nisu otkrila dokaze teratogenih dejstava ni fetotoksičnosti. Utvrđeno je da enoksaparin-natrijum ne utiče na plodnost ni na reproduktivnu sposobnost mužjaka i ženki pacova pri subkutanim dozama do 20 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Subkutana injekcija

Ne miješati sa drugim lijekovima.

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

Enoksaparin-natrijum se može bezbjedno primijeniti sa fiziološkim rastvorom (0,9%) ili vodenim rastvorom glukoze (5%) (pogledati dio 4.2).

6.3 Rok trajanja

Napunjena injekciona šprica

3 godine

Lijek razblažen rastvorom natrijum-hlorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili 5%-tnom glukozom

8 sati

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,2 ml rastvora u:

- šprici sa tijelom od prozirnog, bezbojnog neutralnog stakla tipa I, zatvorenom čepom od hlorbutilgume i plavim klipom od polipropilena sa pričvršćenom iglom i poklopcem za iglu. Šprica može biti dodatno opremljena zaštitom za iglu.

Pakovanja od 2 i 10 napunjenih injekcionih šprica sa zaštitom za iglu.

6.6 Posebne mjere za odlaganje i drugo postupanje

UPUTSTVA ZA UPOTREBU: NAPUNJENA INJEKCIONA ŠPRICA

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa

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

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

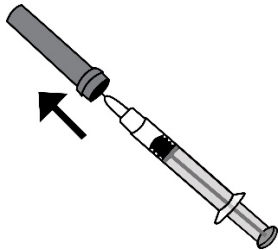
- Provjerite rok trajanja lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok trajanja istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je šprica neoštećena i da je rastvor koji sadrži proziran. Ako to nije tako, upotrijebite drugu špricu.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu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

Uputstvo za samoinjiciranje lijeka Inhixa

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

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

- 4) Oprezno povlačenjem skinite poklopac igle sa šprice. Poklopac bacite. Ovo je napunjena šprica i spremna je za upotrebu.

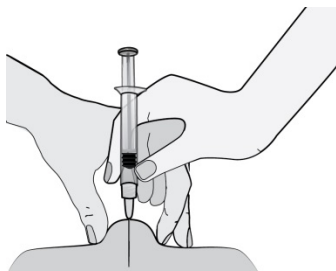


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip kako biste istisnuli mjehurić zraka. Tako možete istisnuti lijek. Nakon što ste s igle skinuli poklopac pazite da njom ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

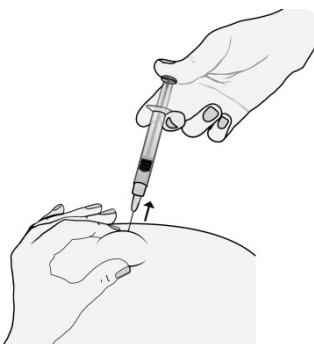
- 5) Dok špricu držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha napravite nabor kože.

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

- 6) Špricu držite tako da igla bude usmjerena prema dole (okomito pod uglom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 7) Prstom pritisnite klip prema dole. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za svo vrijeme injiciranja.
- 8) Izvucite iglu povlačenjem ravno van.



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

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

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu sa uputstvima ljekara ili farmaceuta. Nemojte ga odlagati sa kućnim otpadom.

Kako sam sebi dati injekciju lijeka Inhixa

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

Prije samoinjiciranja lijeka Inhixa

- Provjerite rok trajanja lijeka. Nemojte ga upotrijebiti ako je rok trajanja istekao.
- Provjerite kako biste bili sigurni da je šprica neoštećena i da je rastvor koji sadrži proziran. Ako to nije tako, upotrijebite drugu špricu.
- Ovaj lijek nemojte primijeniti ako primijetite bilo kakvu vidljivu promjenu u izgledu lijeka.
- Provjerite koliko si lijeka morate dati.
- Pregledajte svoj trbuh i vidite je li posljednja injekcija izazvala ikakvo crvenilo, promjenu boje kože, otok, curenje i je li mjesto uboda još uvijek bolno; ako jeste obratite se ljekaru ili medicinskoj sestri.
- Odlučite gdje ćete si injicirati lijek. Svaki put mijenjajte mjesto injicije između desne i lijeve strane trbuha. Lijek treba injicirati neposredno ispod kože na trbuhu, ali ne previše blizu pupka ili ožiljnog tkiva (najmanje na 5 cm udaljenosti).
- Napunjena šprica namijenjena je samo za jednokratnu upotrebu.

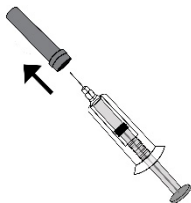
Uputstvo za samoinjiciranje lijeka Inhixa

- 1) Vodom i sapunom operite ruke i mjesto na koje ćete si injicirati lijek. Osušite ih.

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

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

- 4) Oprezno povlačenjem skinite pokrov igle sa šprice. Poklopac bacite. Ovo je napunjena šprica i spremna je za upotrebu.

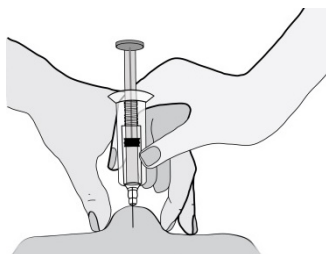


Prije injekcije **nemojte** pritiskati klip kako biste istisnuli mjehurić zraka. Tako možete istisnuti lijek. Nakon što ste sa igle skinuli poklopac pazite da njom ništa ne dotaknete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

- 5) Dok špricu držite rukom kojom pišete (poput olovke), palcem i kažiprstom druge ruke na očišćenom dijelu kože trbuha napravite nabor kože.

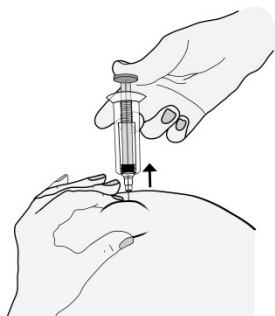
Pazite da nabor kože držite za svo vrijeme injiciranja.

- 6) Špricu držite tako da igla bude usmjerena prema dole (okomito pod uglom od 90°). Ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



- 7) Prstom pritisnite klip prema dole. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da nabor kože držite za svo vrijeme injiciranja.

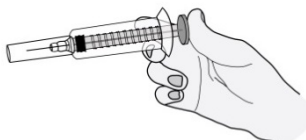
- 8) Izvucite iglu povlačenjem ravno van. Nemojte otpustiti pritisak na klip!



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

9) Snažno potisnite klip. Zaštita za iglu u obliku plastičnog cilindra automatski će biti aktiviran i u potpunosti će pokriti iglu.

"CLICK"



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

Kada se spremnik napuni, odložite ga u skladu sa uputstvima ljekara ili farmaceuta. Nemojte ga odlagati sa kućnim otpadom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu sa nacionalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja lijeka

ZU/Rp - Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Delta Pharma d.o.o.

ul. Fra Andela Zvizdovića 1, Objekat A, 6. sprat, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd.

No.1 Rongtian South, Kengzi Sub-district, Pingshan New District, 518122, Shenzhen, Kina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (PUŠTANJE LIJEKA U PROMET)

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd.

No. 19, Gaoxinhongyi Road, High-tech Industrial Park, Nanshan District, Guangdong Province, Shenzhen 518057, Kina

8. BROJ I DATUM RIJEŠENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Inhixa 2000 IU (20 mg)/0,2 ml, rastvor za injekciju u napunjenoj šprici, 2 napunjene injekcione šprice sa zaštitom za iglu sa 0,2 ml rastvora za injekciju, u kutiji; reg.br: 04-07.3-1-11123/20; datum reg.: 02.06.2021

Inhixa 2000 IU (20 mg)/0,2 ml, rastvor za injekciju u napunjenoj šprici, 10 napunjenih injekcionih šprica sa zaštitom za iglu sa 0,2 ml rastvora za injekciju, u kutiji; reg.br: 04-07.3-1-11124/20; datum reg.: 02.06.2021

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA : 27.09.2023.