**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA**

**1. NAZIV LIJEKA**

**Inhixa**, 2 000 i.j. (20 mg)/0,2 ml, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

**Inhixa**, 4 000 i.j. (40 mg)/0,4 ml, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

**Inhixa**, 6 000 i.j. (60 mg)/0,6 ml, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

**Inhixa**, 8 000 i.j. (80 mg)/0,8 ml, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: enoksaparin natrijum

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

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

Enoksaparin natrijum je biološka supstanca dobijena alkalnom depolimerizacijom heparin benzil estra

dobijenog iz svinjske intestinalne mukoze.

*Inhixa, 2000 i.j. (20 mg)/0,2 ml, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu*

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 2000 i.j. anti-Xa aktivnosti enoksaparin natrijuma (što odgovara 20mg) u 0,2 ml vode za injekcije.

*Inhixa, 4000 i.j. (40 mg)/0,4 ml, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu*

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 4000 i.j. anti-Xa aktivnosti enoksaparin natrijuma (što odgovara 40 mg) u 0,4 ml vode za injekcije.

*Inhixa, 6000 i.j. (60 mg)/0,6 ml, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu*

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 6000 i.j. anti-Xa aktivnosti enoksaparin natrijuma (što odgovara 60 mg) u 0,6 ml vode za injekcije.

*Inhixa, 8000 i.j. (80 mg)/0,8 ml, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu*

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 8000 i.j. anti-Xa aktivnosti enoksaparin natrijuma (što odgovara 80 mg) u 0,8 ml vode za injekcije.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odeljak 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Bistar, bezbojan do blijedo žut rastvor.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1. Terapijske indikacije**

Lijek Inhixa je kod odraslih osoba indikovan za:

* profilaksu venske tromboembolijske bolesti kod hirurških pacijenata umjerenog i visokog
rizika, posebno onih koji se podvrgavaju ortopedskim ili opštim hirurškim intervencijama,
uključujući onkološku hirurgiju
* profilaksu venske tromboembolijske bolesti kod pacijenata vezanih za postelju zbog akutnog
oboljenja (kao što su akutna srčana insuficijencija, respiratorna insuficijencija, teške infekcije
ili reumatske bolesti) i smanjenom pokretljivošću kod kojih je povećan rizik od venske
tromboembolije
* terapiju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), osim PE koja će vjerovatno
zahtijevati trombolitičku terapiju ili operaciju
* produženi tretman duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija njihovog
ponovnog pojavljivanja kod pacijenata sa aktivnim karcinomom.
* prevenciju formiranja ugruška u ekstrakorporalnoj cirkulaciji tokom hemodijalize
* akutni koronarni sindrom:
* terapija nestabilne angine i infarka miokarda bez elevacije ST segmenta (engl. *Non-ST segment Elevation Myocardial Infarction*, NSTEMI), u kombinaciji sa oralnom primjenom acetilsalicilne kiseline
* terapija akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom (engl. *ST-segment Elevation Myocardial Infarction*, STEMI), uključujući i pacijente koji će biti liječeni internistički ili
će naknadno biti podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (engl. *Percuatenous
Coronary Intervention*, PCI)

**4.2. Doziranje i način primjene**

Doziranje

*Profilaksa venske tromboembolijske bolesti kod hirurških pacijenata umjerenog i visokog rizika*

Individualni tromboembolijski rizik za pacijente može biti procijenjen korišćenjem validiranog modela

stratifikacije rizika.

Kod pacijenata sa umjerenim rizikom od nastanka tromboembolije, preporučena doza enoksaparin natrijuma je 2000 i.j. (20 mg) jednom dnevno supkutanom injekcijom. Uvođenje enoksaparin natrijuma u dozi od 2000 i.j. (20 mg) 2 sata pred operaciju pokazalo se efikasnim i bezbjednim kod umjereno rizičnih operacija.

Kod pacijenata umjerenog rizika, terapija enoksaparin natrijumom treba da traje minimum 7-
 10 dana, bez obzira na stanje pacijenta (npr. pokretljivosti). Profilaksu treba nastaviti sve dok
 pacijent više nema značajno smanjenu pokretljivost.

Kod pacijenata sa visokim rizikom od nastanka tromboembolije, preporučena doza enoksaparin natrijuma je 4000 i.j. (40 mg) jednom dnevno supkutanom injekcijom, a primjenu bi po mogućnosti trebalo započeti 12 sati prije operacije. Ukoliko je potrebno započeti profilaktičku primjenu enoksaparin natrijuma ranije od 12 sati prije operacije (npr. visokorizični pacijent koji čeka na odloženu ortopedsku operaciju), posljednju injekciju treba dati najkasnije 12 sati prije operacije i nastaviti sa primjenom 12 sati nakon operacije.

o Za pacijente koji se podvrgavaju velikom ortopedskom hirurškom zahvatu,

preporučuje se produžena tromboprofilaksa u trajanju do 5 nedjelja.

o Za pacijente sa visokim rizikom od nastanka venske tromboembolije (VTE),

koji se podvrgavaju onkološkim operacijama u predjelu abdomena ili karlice,

preporučuje se produžena tromboprofilaksa do 4 nedjelje.

 *Profilaksa venske tromboembolije kod internističkih pacijenata*

Preporučena doza enoksaparin natrijuma je 4000 i.j. (40 mg) jednom dnevnom supkutanom injekcijom.

Terapija enoksaparin natrijumom se propisuje u trajanju od najmanje 6 do 14 dana bez obzira na stepen oporavka (npr. pokretljivosti). Nije utvrđena korist od terapije u trajanju dužem od 14 dana.

 *Terapija duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PT)*

Enoksaparin natrijum se može primijeniti supkutano bilo kao jednokratna injekcija od 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) ili dva puta dnevno kao injekcija od 100 i.j./kg (1 mg/kg).

Režim doziranja treba da bude odabran od strane ljekara na osnovu individualne procjene uključujući procjenu tromboembolijskog rizika i rizika od nastanka krvarenja. Režim doziranja od 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) jednom dnevno treba primjenjivati kod pacijenata bez komplikacija kod kojih je rizik od ponovnog nastanka VTE nizak. Režim doziranja od 100 i.j./kg (1 mg/kg) dva puta dnevno treba primijeniti kod svih ostalih pacijenata, kao što su gojazni pacijenti, pacijenti sa simptomatskom PE, malignitetom, rekuretnom VTE ili proksimalnom trombozom (ilijačne vene).

Terapija enoksaparin natrijumom se propisuje na prosječan period od 10 dana. Terapiju oralnim antikoagulansima treba započeti kada je to prikladno (vidjeti “Prelazak sa enoksaparin natrijuma na oralne antikoagulanse i obratno” na kraju odjeljka 4.2).

U produženom liječenju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevenciji njenog ponovnog pojavljivanja kod pacijenata sa aktivnim karcinomom, ljekari treba pažljivo da procijene individualne rizike od tromboembolije i krvarenja kod pacijenata.

Preporučena doza je 100 IU/kg (1 mg/kg) koja se daje dva puta dnevno SC injekcijama tokom 5 do 10 dana, a zatim d 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) jednom dnevno SC injekcijom do 6 mjeseci. Korist od kontinuirane terapije antikoagulansima treba ponovo procijeniti nakon 6 mjeseci liječenja.

*Prevencija formiranja ugruška 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 jednostruki vaskularni pristup.

Tokom hemodijalize, enoksaparin natrijum treba injicirati kroz arterijsku liniju sistema za dijalizu na početku postupka dijalize. Efekat te doze obično je dovoljan za 4-satnu dijalizu; međutim, ako se jave fibrinski prstenovi, npr. nakon dijalize koja traje duže nego 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 kao profilaksa ili terapija i tokom postupaka hemodijalize.

*Akutni koronarni sindrom: terapija nestabile angine i NSTEMI i terapija akutnog STEMI*

Za liječenje nestabilne angine i NSTEMI, preporučena doza enoksaparin natrijuma je 100 j.j./kg (1 mg/kg) svakih 12 sati supkutanom injekcijom primijenjenom u kombinaciji sa antitromboticnom terapijom. Terapiju treba održavati tokom najmanje 2 dana i nastaviti do kliničke stabilizacije. Uobičajena dužina terapije je od 2 do 8 dana.

Primjena acetilsalicilne kiseline preporučuje se kod svih pacijenata bez kontraindikacija kao inicijalna oralna doza od 150-300 mg (kod pacijenata koji prethodno nijesu bili liječeni acetilsalicilnom kiselinom) i doza održavanja od 75-325 mg/dan, bez obzira na terapijsku strategiju.

Za liječenje akutnog STEMI, preporučena doza enoksaparin natrijuma je jedna intravenska bolus injekcija od 3000 i.j. (30 mg) plus supkutana doza od 100 i.j./kg (1 mg/kg), nakon koje slijedi supkutana primjena doze od 100 i.j./kg (1 mg/kg) na svakih 12 sati (najviše 10 000 i.j. (100 mg) po dozi za prve dvije supkutane doze). Potrebno je istovremeno primjenjivati i odgovarajuću antitrombocitnu terapiju, kao što je oralna primjena acetilsalicnilne kiseline (75 do 325 mg jednom na dan), ako nije kontraindikovano. Preporučeno trajanje terapije je 8 dana ili do otpuštanja iz bolnice, šta god nastupi prvo. Kada se primjenjuje u kombinaciji sa trombolitikom (fribrin-specifičnim ili fibrin-nespecifičnim), enoksaparin natrijum treba primijeniti u periodu od 15 minuta prije do 30 minuta poslije početka fibrinolitičke terapije.

o Za doziranje pacijenata ≥ 75 godine starosti, vidjeti odjeljak “Starije osobe”.

o Za pacijente koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji, ako je posljednja supkutana doza enoksaparin natrijuma primijenjena manje od 8 sati prije balon-dilatacije, nije potrebna primjena dodatnih doza. Ako je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije balon-dilatacije, treba primijeniti intravensku bolus dozu enoksaparin natrijuma od 30 i.j./kg (0,3 mg/kg).

*Pedijatrijska populacija*

Bezbjednost i efikasnost enoksaparin natrijuma u pedijatrijskoj populaciji nijesu ustanovljene.

*Starije osobe*

Za sve indikacije izuzev STEMI, nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih osoba, osim u slučaju

oštećenja funkcije bubrega (vidjeti u nastavku “Oštećenje bubrega” i odjeljak 4.4).

Za terapiju akutnog STEMI kod starijih pacijenata ≥ 75 godina starosti, ne smije se primjenjivati inicijalna intravenska bolus injekcija. Primjenu treba započeti supkutanom dozom od 75 i.j./kg (0,75 mg/kg) na svakih 12 sati (najviše 7500 i.j. (75 mg) po dozi samo za prve dvije supkutane doze, nakon kojih se liječenje nastavlja supkutanim dozama od 75 i.j./kg (0,75 mg)). Za doziranje kod starijih pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, vidjeti u nastavku “Oštećenje funkcije bubrega” i odjeljak 4.4.

 *Oštećenje funkcije jetre*

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre (vidjeti odjeljak 5.1 i 5.2) i zbog toga je kod tih pacijenata neophodan oprez (vidjeti odjeljak 4.4).

*Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2)*

*Teško oštećenje funkcije bubrega*

Enoksaparin natrijum se ne preporučuje kod pacijenata u završnom stadijumu bubrežne bolesti (klirens kreatinina < 15 ml/min) zbog nedovoljno podataka o primjeni u ovoj populaciju kod svih indikacija osim prevencije formiranja ugruška u ekstrakorporalnoj cirkulaciji tokom hemodijalize.

Tablica doziranja 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) supkutano jednom na dan |
| Terapija DVT i PE  | 100 i.j./kg (1 mg/kg) tjelesne mase s.c. jednom na dan |
| Produženi tretman DVT i PE kod pacijenata sa aktivnim karcinomom | 100 i.j. /kg (1 mg/kg) tjelesne težine s.c. jednom dnevno |
| Terapija nestabilne angine i NSTEMI  | 100 i.j./kg (1 mg/kg) tjelesne mase s.c. jednom na dan |
| Terapija akutnog STEMI (pacijenti ispod 75)Terapija akutnog STEMI (pacijenti stariji od 75 godina) | 1 x 3000 i.j. (30 mg) i.v. bolusom plus 100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine s.c., a zatim 100 i.j./kg (1 mg/kg) tjelesne težine s.c. svaka 24 sataBez 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 ne odnose se na primjenu kod hemodijalize.

*Umjereno i blago oštećenje funkcije bubrega*

Iako se ne preporučuje prilagođavanje doze kod pacijenata sa umjerenim (klirens kreatinina 30-50 ml/min) iblagim (klirens kreatinina 50-80 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega, savjetuje se pažljivo kliničko praćenje.

Način primjene

Lijek Inhixa se ne smije primjenjivati intramuskularnim putem.

Za profilaksu venske tromboembolijske bolesti nakon operacije, terapiju DVT i PE, produženo liječenje DVT i PE kod pacijenata sa aktivnim karcinomom, terapiju nestabilne angine i NSTEMI, enoksaparin natrijum treba primjenjivati supkutanom injekcijom.

Kod akutnog STEMI, terapiju treba započeti jednokratnom intravenskom bolus injekcijom, nakon koje se odmah primjenjuje supkutana injekcija.

Kod prevencije formiranja ugruška u ekstrakorporalnoj cirkulaciji tokom hemodijaze, enoksaparin natrijum se primjenjuje kroz arterijsku liniju sistema za dijalizu.

Napunjeni injekcioni špric za jednokratnu upotrebu je spreman za neposrednu upotrebu.

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

*Metoda supkutane injekcije:*

Poželjno je primjeniti injekciju dok je pacijent u ležećem položaju. Enoksaparin natrijum se primjenjuje dubokom supkutanom injekcijom.

Kako ne bi došlo do gubitka lijeka kod upotrebe napunjenih injekcionih špriceva, nemojte izbacivati vazduh iz šprica prije davanja injekcije. Kada količinu lijeka koja će se inicirati morate prilagoditi prema tjelesnoj masi pacijenta, upotrebite graduisani napunjeni injekcioni špric i prilagodite volumen izbacivanjem viška prije injekcije. Imajte na umu da u nekim slučajevima zbog oznaka na špricu neće biti moguće prilagoditi volumen na tačnu dozu, pa ga u tom slučaju treba zaokružiti na sljedeću najbližu oznaku.

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

Iglu treba uvesti cijelom dužinom, vertikalno u nabor kože koji se nježno drži između palca i kažiprsta. Nabor kože ne treba otpustiti sve dok se ne završi davanje injekcije. Ne trljajte mjesto gde je data injekcija nakon primjene.

Napomena za napunjene injekcione špriceve opremljene automatskim bezbjedonosnim sistemom: Bezbjedonosni sistem aktivira se na kraju injekcije (vidjeti upustvo u odjeljku 6.6).

U slučaju da pacijent samostalno primjenjuje lijek, treba ga posavjetovati da prati upustva iz Uputstva za lijek koje se nalazi u pakovanju lijeka.

*Intravenska (bolus) injekcija (samo za akutni STEMI):*

Kod akutnog STEMI, terapiju treba započeti sa jednokratnom intravenskom bolus injekcijom, nakon koje se odmah primjenjuje supkutana injekcija.

Za intravensku injekciju se može upotrebiti višedozna bočica ili napunjeni injekcioni špric.

Enoksaparin natrijum treba primijeniti kroz intravensku liniju. Ne treba ga miješati niti primjenjivati

istovremeno sa drugim ljekovima. Da bi se izbjeglo potencijalno miješanje enoksaparin natrijuma sa drugim ljekovima, odabrani intravenski pristup treba isprati sa dovoljnom količinom fiziološkog rastvora ili rastvora dekstroze prije i nakon primjene intravenskog bolusa enoksaparin natrijuma kako bi se uklonili tragovi ljekova s otvora intravenske linije (porta). Enoksaparin natrijum se može bezbjedno primjenjivati sa normalnim fiziološkim rastvorom (0,9 %) ili 5% vodenim rastvorom glukoze za injekciju.

*Početna bolus doza od 3000 i.j. (30 mg)*

Za početnu bolus dozu od 3000 i.j. (30 mg), koriščenjem enoksaparin natrijum u graduisanom napunjenom injekcionom špricu, izbacite višak volumena tako da u njoj ostane samo 3000 i.j. (30 mg) lijeka. Doza od 3000 i.j. (30 mg) može se zatim primijeniti direktnim ubrizgavanjem u intravensku liniju.

*Dodatna bolus doza za PCI kada je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije balon-dilatacije*

Kod pacijenata koji se podvrgavaju perkutanoj intervenciji potrebno je primijeniti dodatnu intravensku bolus dozu od 30 i.j./kg (0,3 mg/kg) ako je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije balon-dilatacije.

Da bi se obezbjedila tačnost primjene male zapremine koja treba da se ubrizga, preporučuje se da se lijek rastvori do 300 i.j./ml (3 mg/ml).

Da bi se dobio rastvor od 300 i.j./ml (3 mg/ml), korišćenjem 6000 i.j. (60 mg) enoksaparin natrijuma u napunjenom injekcionom špricu, preporučuje se upotreba kese za infuziju od 50 ml (bilo sa fiziološkim rastvorom (0,9 %) ili 5 % vodenim rastvorom glukoze za injekciju) na sljedeći način:

Izvucite 30 ml tečnosti iz kese za infuziju pomoću šprica i odbacite tečnost. Ubrizgajte kompletan sadržaj napunjenog injekcionog šprica od 6000 i.j. (60 mg) enoksaparin natrijuma u preostalih 20 ml rastvora u kesi za infuziju. Blago promiješajte sadržaj kese. Izvucite potrebnu količinu razblaženog rastvora pomoću šprica za primjenu u intravensku liniju.

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

Zapremina koju treba ubrizgati kroz intravensku liniju nakon završetka razblaživanja do koncentracije od 300 i.j. (3 mg)/ml.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tjelesna****masa** | **Potrebna doza****30 i.j./kg (0,3 mg/kg)** | **Zapremina koju treba****ubrizgati nakon****razblaživanja do****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  |  |

• Injekcija u arterijsku liniju

Primjenjuje se kroz arterijsku liniju sistema za dijalizu radi sprečavanja formiranja ugruška u ekstrakorporalnoj cirkulaciji tokom hemodijalize.

Prelazak sa enoksaparin natrijuma na oralne antikoagulanse i obratno

• *Prelazak sa enoksaparin natrijuma na antagoniste vitamina K (VKA) i obratno*

Kliničko praćenje i laboratorijski testovi [protrombinsko vrijeme izraženo kao Internacionalni Normalizovani Odnos (engl. *International Normalized Ratio*, INR)] moraju biti intenzivirani u cilju praćenja efekta antogonista vitamina K.

Budući da je potrebno određeno vrijeme prije nego što VKA dostigne maksimalni efekat, terapiju enoksaparin natrijumom treba nastaviti u konstantnoj dozi onoliko dugo koliko je potrebno, da bi se INR održao unutar poželjnog terapijskog opsega za datu indikaciju u dvije uzastopne analize.

Kod pacijenata koji trenutno primaju VKA, njegovu primjenu treba obustaviti i prvu dozu enoksaparin natrijuma treba dati kada INR padne ispod terapijskih granica.

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

Kod pacijenata koji trenutno primaju enoksaparin natrijuma, obustaviti njegovu primjenu i dati DOAK 0 do 2 sata prije sljedeće predviđene doze enoksaparin natrijuma, prema upustvu lijeka za DOAK.

Kod pacijenata koji trenutno primaju enoksaparin natrijum, prvu dozu enoksaparin natrijuma treba primijeniti u vrijeme kada bi trebalo uzeti sljedeću dozu DOAK.

Primjena kod spinalne/epiduralne anestezije ili lumbalne punkcije

Ukoliko ljekar odluči da primijeni antikoagulantnu terapiju kod epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili lumbalne punkcije, preporučuje se pažljivo neurološko praćenje zbog rizika od pojave neuroaksijalnih hematoma (vidjeti odjeljak 4.4).

- *Pri dozama koje se koriste za profilaksu*

Između posljednje injekcije enoksaparin natrijuma u profilaktičkim dozama i postavljanje igle ili katetera treba napraviti interval od najmanje 12 sati bez ikakvih uboda.

Kod tehnika kontinuirane primjene, prije uklanjanja katetera takođe mora proći najmanje 12
sati.

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina između 15-30 ml/min, razmotriti udvostručavanje vremena do uboda/postavljanje ili uklanjanje katetera na najmanje 24 sata.

Uvođenje enoksaparin natrijuma u dozi od 2000 i.j. (20 mg) 2 sata prije operacije nije
kompatibilno sa neuroaksijalnom anestezijom.

- *Pri dozama koje se koriste za terapiju*

Između posljednje injekcije enoksaparin natrijuma u terapijskim dozama i postavljanje igle
ili katetera treba napraviti interval od najmanje 24 sati bez ikakvih uboda (takođe vidjeti
odjeljak 4.3).

Kod tehnika kontinuirane primjene, prije uklanjanje katetera takođe mora proći najmanje 24
sata.

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina između 15-30 ml/min, razmotriti udvostručavanje
vrijeme do uboda/postavljanje ili uklanjanja katetera na najmanje 48 sati.

Pacijenti koji primaju dvije doze na dan (tj. 75 i.j./kg (0,75 mg/kg) dva puta na dan ili 100
i.j./kg (1 mg/kg) dva puta na dan) treba da preskoče drugu dozu enoksaparin natrijuma kako
bi se omogućio dovoljan vremenski razmak prije postavljanja ili uklanjanja katetera.
Nivoi anti-Xa aktivnosti se i dalje mogu detektovati u tim vremenskim tačkama, pa navedeni
vremenski razmaci nijesu garancija da će se spriječiti pojava neuroaksijalnih hematoma.

Isto tako, nemojte razmatrati primjenu enoksaparin natrijuma najmanje 4 sata poslije
spinalne/epiduralne punkcije ili nakon uklanjanja katetera. Odlaganje mora biti zasnovano na
procjeni odnosa koristi i rizika, uzimajući u obzir i rizik od pojave tromboze i rizik od krvarenja u kontekstu primijenjene procedure i faktora rizika vezanih za pacijenta.

**4.3. Kontraindikacije**

Enoksaparin natrijum je kontraindikovan kod pacijenata sa:

• preosjetljivošću na aktivnu supstancu, heparin ili njegove derivate, uključujući ostale niskomolekularne heparine (engl. *Low-molecular-weight heparin*, LMWH) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1;

• anamnezom imunološki posredovane heparinom indukovane trombocitopenije (HIT) u u prethodnih 100 dana ili u prisustvu cirkulišućih antitijela (vidjeti odjeljak 4.4);

• aktivnim klinički značajnim krvarenjem i stanjima sa povećanim rizikom od krvarenja, uključujući nedavni hemoragijski moždani udar, gastrointestinalni ulkus, prisustvo maligne neoplazme sa visokim rizikom od krvarenja, nedavne oftamološke operacije i operacije mozga ili kičme, postojeće ili suspektne ezofagealne varikozitete, arterijsko-venske malformacije, vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti;

• spinalnom ili epiduralnom anestezijom ili lokoregionalnom anestezijom kada je enoksaparin natrijum korišćen u terapijske svrhe unutar prethodnih 24 sata (vidjeti odjeljak 4.4).

**4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

Sledljivost

Heparini niske molekulske mase su biološki ljekovi. Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških
lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opšte

Enoksaparin natrijum i drugi niskomolekularni heparini ne mogu se međusobno zamjenjivati (jedinicu za jedinicu). Ovi ljekovi se razlikuju po svom proizvodnom procesu, molekulskoj masi, specifičnoj anti-Xa i anti-IIa aktivnosti, jedinicama, dozama i kliničkoj efikasnosti i bezbjednosti. Ovo ima za rezultat razlike u farmakokinetici i povezanim biološkim aktivnostima (npr. antitrombinska aktivnost, i interakcije trombocita). Zbog toga su neophodni posebna pažnja i pridržavanje uputstva za primjenu koje je specifično za svaki pojedinačni medicinski proizvod. Heparinom izazvana trombocitopenija (HIT) u anamnezi (> 100 dana)

Primjena enoksaparin natrijuma kod pacijenata sa imunološki posredovanom HIT u anamnezi u posljednjih 100 dana ili u prisustvu cirkulišućih antitijela je kontraindikovana (vidjeti odjeljak 4.3). Cirkulišuća antitijela mogu biti prisutna i nekoliko godina.

Enoksaparin natrijum treba koristiti sa posebnim oprezom kod pacijenata koji u anamnezi (>100 dana) imaju HIT bez cirkulišućih antitijela. Odluka o primjeni enoksaparin natrijuma u takvom slučaju mora se donijeti tek nakon pažljive procjene odnosa koristi i rizika i nakon razmatranja drugih mogućih neheparinskih terapija (npr. Danaparoid natrijuma ili lepirudina).

Praćenje broja trombocita

Kod pacijenata sa karcinomom sa brojem trombocita ispod 80 g/l, antikoagulaciona terapija se može razmatrati samo od slučaja do slučaja i preporučuje se pažljivo praćenje.

Rizik od HIT posredovanog antitijelima postoji i kod primjene LMWHs. Ako dođe do trombocitopenije, ona obično nastupa između 5. i 21. dana nakon početka terapije enoksaparin natrijumom.

Rizik od HIT je veći u postoperativnom periodu i to uglavnom nakon operacije srca i kod pacijenata sa

malignitetima.

Zbog toga se preporučuje da se broj trombocita odredi prije započinjanja terapije enoksaparin natrijumom i dalje redovno tokom trajanja liječenja.

Ako postoje klinički simptomi koji ukaziju na HIT (bilo koja nova epizoda arterijske i/ili venske tromboembolije, bolna kožna lezija na mjestu davanja injekcije te alergijska ili anafilaktoidna reakcija tokom terapije), treba odrediti broj trombocita. Pacijenti treba da budu svjesni da može doći do pojave ovih simptoma i da u tom slučaju treba o tome da obavijeste svog ljekara.

U praksi, ako je potvrđeno da je broj trombocita značajno smanjen (30 do 50% početne vrijednosti), terapija enoksaparin natrijumom se mora prekinuti odmah i započeti druga terapija koja nije na bazi heparina.

Krvarenje

Kao i sa drugim antikoagulansima, krvarenje se može desiti na bilo kojem mjestu. Ako se javi krvarenje, treba utvrditi porijeklo krvarenja i uvesti odgovarajuću terapiju.

Enoksaparin natrijum, kao i bilo koju drugu antikoagulantnu terapiju, treba primjenjivati uz oprez u stanjima povećanog rizika od mogućeg krvarenja, kao što su:

- poremećaj hemostaza

- peptični ulkus u anamnezi

- nedavni ishemijski moždani udar

- teška arterijska hipertenzija

- nedavna dijabetička retinopatija

- oftalmološki ili neurohirurški hiruški zahvat,

- istovremena primjena ljekova koji utiču na hemostazu (vidjeti odjeljak 4.5)

• *Laboratorijski testovi*

U dozama koje se koriste za profilaksu venske tromboembolije, enoksaparin natrijum ne utiče značajno na vrijeme krvarenja i opšte testove koagulacije, niti utiče na agregaciju trombocita ili vezivanje fibrinogena za trombocite.

U većim dozama, može se javiti produženje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (engl.

*Activated Partial Thromboplastin Time*, aPTT) i aktiviranog vremena zgrušavanja (engl. *Activated Clotting Time*, ACT). Budući da produženje aPTT-a i ACT-a nije u linearnoj korelaciji s povećanjem antitrombinske aktivnosti enoksaparin natrijuma, zbog toga nijesu prikladna ni pouzdana za praćenje aktivnosti enoksaparin natrijuma.

• *Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija*

Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija ne smije se izvoditi unutar 24 sata od primjene enoksaparin natrijuma u terapijskim dozama (vidjeti odjeljak 4.3).

Bilo je slučajeva neuroaksijalnih hematoma prijavljenih tokom istovremene upotrebe enoksaparin natrijuma i spinalne/epiduralne anestezije ili postupka spinalne punkcije koji su doveli do dugotrajne ili permanentne paralize. Ovi slučajevi su rijetki kada se enoksaparin natrijum primjenjuje u dozama od 4000 i.j. (40 mg) jednom na dan ili nižima. Rizik od tih događaja je veći kod upotrebe postoperativnih trajnih epiduralnih katetera, istovremene primjene dodatnih ljekova koji utiču na hemostazu kao što su nesteroidni antiinflamatorni ljekovi (NSAIL), kod traumatske ili ponovljene epiduralne ili spinalne punkcije, ili kod pacijenata sa operacijom kičme ili deformitetom kičme u anamnezi. Kako bi se smanjio mogući rizik od krvarenja povezanog sa istovremenom upotrebom enoksaparin natrijuma i epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili spinalne punkcije, razmotrite farmakokinetički profil enoksaparin natrijuma (vidjeti odjeljak 5.2). Postavljanje ili uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalnu punkciju je najbolje obaviti kada je antikoagulantni efekat enoksaparin natrijuma nizak; međutim, tačno vrijeme za postizanje dovoljno niskog antikoagulantnog efekta kod svakog pacijenta nije utvrđeno. Potrebno je dodatno razmotriti primjenu enoksaparin natrijuma kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina 15-30 ml/min, jer je kod njih eliminacija enoksaparin natrijuma još više produžena (vidjeti odjeljak4.2).

Ako ljekar odluči primijeniti antikoagulans uz epiduralnu ili spinalnu anesteziju/analgeziju ili lumbalnu

punkciju, moraju se sprovoditi česte kontrole kako bi se uočili bilo kakvi znaci ili simptomi neurološkog oštećenja, kao što su bol u cenralnom dijelu leđa, senzorni i motorički deficiti (utrnulost ili slabost u donjim ekstremitetima), disfunkcija crijeva i/ili mokraćne bešike. Pacijente treba uputiti da prijave odmah pojavu bilo kojeg od gore navedenih znakova ili simptoma. Ukoliko se sumnja na znakove ili simptome spinalnog hematoma, potrebno je hitno postaviti dijagnozu i započeti terapiju, uključujući razmatranje dekomresije kičmene moždine, iako ovaj tip terapije možda ne dovede do sprečavanja ili povlačenja neuroločkih sekvela.

• *Nekroza kože / kožni vaskulitis*

Kod primjene niskomolekularnih heparina prijavljeni su slučajevi nekroze kože i kožnog vaskulitisa, te njihova pojava vodi do brzog okončanja terapije.

• *Postupci perkutane koronarne intervencije*

Kako bi se smanjio rizik od krvarenja nakon koronarne angioplastike tokom terapije nestabilne angine,

NSTEMI i akutnog STEMI, treba se tačno pridržavati preporučenih intervala između injekcionih doza

Enoksaparin natrijuma. Važno je postići hemostazu na mjestu uboda nakon PCI. Ukoliko se koristi vaskularna kopča, ovojnica se može odmah ukloniti. Ukoliko se primjenjuje metod ručne kompresije, ovojnicu bi trebalo ukloniti 6 sati nakon posljednje i.v./s.c. injekcije enoksaparin natrijuma. Ako treba nastaviti terapiju enoksaparin natrijumom, sljedeća doza prema rasporedu treba se primijeniti tek 6 do 8 sati nakon uklanjanja ovojnice. Mjesto na kojem je sproveden zahvat treba pratiti zbog moguće pojave znakova krvarenja ili nastanka hematoma.

• *Akutni infektivni endokarditis*

Primjena heparina obično se ne preporučuje kod pacijenata sa akutnim infektivnim endokarditisom zbog rizika od cerebralnog krvarenja. Ako se smatra da je takva primjena neophodna, odluka mora biti zasnovana samo nakon pažljive individualne procjene odnosa koristi i rizika.

• *Mehanički veštački srčani zalisci*

Primjena enoksaparin natrijuma za tromboprofilaksu kod pacijenata sa mehaničkim vještačkim srčanim

zaliscima nije adekvatno ispitana. Kod pacijenata sa mehaničkim vještačkim srčanim zaliscima koji su

primali enoksaparin natrijum za tromboprofilaksu prijavljeni su izolovani slučajevi tromboze vještačkog srčanog zaliska. Doprinoseći faktori, uključujući osnovnu bolest i nedovoljno kliničkih podataka, ograničavaju procjenu ovih slučajeva. Neki od ovih slučajeva zabilježeni su kod trudnica kod kojih je tromboza dovela do smrti majke i ploda.

• *Trudnice sa mehaničkim vještačkim srčanim zaliscima*

Primjena enoksaparin natrijuma za tromboprofilaksu kod trudnica sa mehaničkim vještačkim srčanim zaliscima nije adekvatno ispitana. U kliničkoj studiji kod trudnica sa mehaničkim vještačkim srčanim zaliscima koje su primale enoksaparin natrijum (100 i.j./kg (1 mg/kg) dva puta na dan) u cilju smanjenja rizika od tromboembolijskih događaja, kod 2 od 8 žena nastali su krvni ugrušci koji su uzrokovali opstrukciju zaliska i tako doveli do smrti majke i ploda. Tokom postmarketinškog praćenja, registrovani su izolovani slučajevi pojave tromboze zaliska kod trudnica sa mehaničkim srčanim zaliscima, koje su primale enoksaparin natrijum za tromboprofilaksu. Trudnice sa mehaničkim srčanim zaliscima mogu imati povećani rizik od pojave tromboembolije.

• *Starije osobe*

Nije primijećena povećana sklonost ka krvarenju kod starijih lica koja su primala lijek u profilaktičkom rasponu doza. Stariji pacijenti (naročito pacijenti od osamdeset godina i stariji) mogu imati povećani rizik od pojave komplikacija krvarenja kod terapijskog raspona doziranja. Kod pacijenata starijih od 75 godina na terapiji zbog STEMI-ja savjetuje se pažljivo kliničko praćenje, a može se razmotriti i smanjenje doze (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2).

• *Oštećenje funkcije bubrega*

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, postoji povećana izloženost enoksaparin natrijumu što povećava rizik od pojave krvarenja. Kod ovih pacijenata savjetuje se pažljivo kliničko praćenje, a može se razmotriti i biološko praćenje određivanjem anti-Xa aktivnosti (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2).

Enoksaparin natrijum se ne preporučuje kod pacijenata u terminalnoj fazi renalne bolesti (klirens kreatinina < 15 ml/min) zbog nedovoljno podataka u ovoj populaciji van primjene u prevenciji tromboze u ekstrakorporalnoj cirkulaciji tokom hemodijalize.

Kako je izloženost enoksaparin natirjumu značajno povećana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-30 ml/min), preporučuje se prilagođavanje doze za terapijske i profilaktičke raspone doza (vidjeti odjeljak 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 funkcije bubrega.

• *Oštećenje funkcije jetre*

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, enoksaparin natrijum treba primjenjivati oprezno zbog

povećanog rizika od nastanka krvarenja. Prilgaođavanje doze zasnovano na praćenju nivoa anti-Xa je

nepouzdano kod pacijenata sa cirozom jetre, pa se zbog toga ne preporučuje (vidjeti odjeljak 5.2).

• *Mala tjelesna masa*

Primijećeno je povećanje izloženosti enoksaparin natrijumu kod profilaktičkih doza (neprilagođenim prema tjelesnog masi) kod žena sa manjom tjelesnom masom (<45 kg) i muškaraca sa manjom tjelesnom masom (<57 kg), koje može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Zbog toga se savjetuje pažljivo kliničko praćenje kod ovih pacijenata (vidjeti odjeljak 5.2).

• *Gojazni pacijenti*

Gojazni pacijenti su pod povećanim rizikom od pojave tromboembolije. Bezbjednosti i efikasnost profilaktičkih doza kod gojaznih pacijenata (BMI >30 kg/m2) nije ustanovljena u potpunosti i nema koncenzusa oko prilagođavanja doza. Kod ovih pacijenata treba obratiti posebnu pažnju na pojavu znaka i simptoma tromboembolije.

• *Hiperkalijemija*

Heparin može suprimirati lučenje aldosterona iz nadbubrežne žlijezde što dovodi do hiperkalijemije (vidjeti odjeljak 4.8), naročito kod pacijenata sa dijabetes melitusom, hroničnom bubrežnom insuficijencijom, prethodno postojećom metaboličkom acidozom kao i pacijenti koji uzimaju ljekove za koje se zna da povećavaju koncentraciju kalijuma (vidjeti odjeljak 4.5). Vrijednost kalijuma u plazmi treba određivati redovno, naročito kod pacijenata pod rizikom.

Sadržaj natrijuma

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

Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza

Prijavljena je akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) nepoznate učestalosti povezana sa liječenjem enoksaparinom. U vrijeme propisivanja lijeka potrebno je obavijestiti pacijente o znakovima i simptomima te ih pomno pratiti zbog kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu enoksaparina i razmotriti zamjensko liječenje (sukladno potrebi).

**4.5. Interakcije sa drugim ljekovima i druge vrste interakcija**

Istovremena primjena se ne preporučuje:

* *Ljekovi koji utiču na hemostazu (vidjeti odjeljak 4.4)*

Preporučuje se da se primjena nekih ljekova koji utiču na hemostazu obustavi prije terapije enoksaparin natrijumom, osim ako njihova upotreba nije strogo indikovana. Ako se ova kombinacija ne može izbjeći, enoksaparin natrijum treba koristiti uz pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje kada je to prikladno.

Među te ljekove ubrajaju se:

- sistemski salicilati, acetisalicilna kiselina u antiinflamatornim dozama i NSAIL, uključujući i ketorolak,

- drugi trombolitici (npr. ateplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) i antikoagulanski (vidjeti odjeljak 4.2)

Istovremena primjena uz oprez:

Sljedeći ljekovi mogu biti primjenjeni uz oprez istovremeno sa enoksaparin natrijumom:

* *Ostali ljekovi koji utiču na hemostazu, kao što su:*

- inhibitori agregacije trombocita uključujući acetilsalicinlnu kiselinu primijenjenu u antiagregacijskim dozama (kardioprotekcija), klopidogrel, tiklopidin, i antagonisti glikoproteina IIb/IIIa indikovani kod akutnog koronarnog sindroma zbog rizika od pojave krvarenja,

- dekstran 40,

- sistemski glukokortikoidi.

* *Ljekovi koji štede kalijum*

Ljekovi koji štede kalijum i dovode do povećanja njegovih koncentracija u serumu mogu biti primijenjeni istovremeno sa enoksaparin natrijumom uz pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.8).

**4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Trudnoća

Ne postoje dokazi da enoksaparin natrijum prolazi kroz placentalnu barijeru kod ljudi tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće. Nema dostupnih podataka za prvi trimestar.

Ispitivanja na životinjama nijesu dala dokaz da enoksaparin natrijum posjeduje fetotoksični i teratogeni

potencijal (vidjeti odjeljak 5.3). Podaci dobijeni iz ispitivanja na životinjama pokazali su da enoksaparin natrijum minimalno prolazi kroz placentu.

Enoksaparin natrijum treba koristiti tokom trudnoće samo ako ljekar ustanovi da postoji jasna potreba.

Trudnice koje primaju enoksaparin natrijum treba pažljivo pratiti kako bi se uočili mogući znaci krvarenja ili prevelike antikoagulacije i trebaju biti upozorene na postojanje rizika od krvarenja. Sveukupno, podaci ukazuju da nema dokaza za postojanje povećanog rizika od krvarenja, trombocitopenije ili osteoporoze u odnosu na rizik zabilježen kod žena koje nijesu u drugom stanju, izuzev rizika primijećenog kod trudnica sa mehaničkim vještačkim srčanim zaliscima (vidjeti odjeljak 4.4).

Ukoliko se planira epiduralna anestezija, preporučuje se prekid terapije enoksaparin natrijumom prije njene primjene (vidjeti odjeljak 4.4).

Dojenje

Nije poznato da li se nepromijenjen enoksaparin natrijum izlučuje u majčino mlijeko kod ljudi. Kod pacova u laktaciji, koncentracija enoksaparin natrijuma ili njegovi metabolita se u maloj mjeri izlučuje u mlijeko. Oralna resorpcija enoksaparin natrijuma je malo vjerovatna. Lijek Inhixa se može koristiti tokom dojenja.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o uticaju enoksaparin natrijuma na plodnost. Ispitivanja na životinjama nijesu ukazala ni na kakav uticaj na plodnost (vidjeti odjeljak 5.3).

**4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama**

Enoksaparin-natrijum nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

**4.8. Neželjena dejstva**

Sažetak bezbjedonosnog profila

Enoksaparin natrijum je procijenjivan na 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 pojave tromboembolijskih

komplikacija, 1169 slučajeva profilakse duboke venske tromboze kod akutno oboljelih internističkih pacijenata sa značajno ograničenom pokretljivošću, 559 slučajeva terapije DVT sa ili bez PE, 1578 slučajeva terapije nestabilne angine i infarkta miokarda bez Q-zupca i 10176 slučajeva terapije akutnog STEMI.

Režim terapije enoksaparin natrijuma primijenjen tokom ovih kliničkih ispitivanja razlikuje se u zavisnosti od indikacije. Doza enoksaparin natrijuma je bila 4000 i.j. (40 mg) s.c. jednom dnevno za profilaksu duboke venske tromboze nakon operacije ili kod akutno oboljelih medikamentozno liječenih pacijenata sa značajno ograničenom pokretljivošću. U terapiji DVT sa ili bez PE, pacijenti su primali enoksaparin natrijum u supkutanoj dozi od 100 i.j./kg (1 mg/kg) svakih 12 sati ili u supkutanoj dozi od 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) jednom na dan. U kliničkim ispitivanjima vezanim za terapiju nestabilne angine i infarkta miokarda bez Q-zupca, doze su bile 100 i.j./kg (1 mg/kg) s.c. svakih 12 sati, dok je u kliničkim ispitivanjima terapije akutnog STEMI režim doziranja enoksaparin natirjuma uključivao primjenu intravenske bolus doze od 3000 i.j. (30 mg), nakon koje se primjenjivala supkutana doza od 100 i.j. (1 mg/kg) svakih 12 sati.

U kliničkim ispitivanjima, krvarenja, trombocitopenija i trombocitoza su bile najčešće prijavljivane reakcije (vidjeti odjeljak 4.4 i „Opis odabranih neželjenih dejstava“ u nastavku).

Bezbjednosni profil enoksaparina za produženo liječenje DVT i PE kod pacijenata sa aktivnim kancerom je sličan njegovom bezbjednosnom profilu za liječenje DVT i PE.

Prijavljena je akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) povezana sa liječenjem enoksaparinom (vidjeti dio 4.4.).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Ostala neželjena dejstva, registrovana tokom kliničkih ispitivanja i prijavljena u postmarketinškom periodu (\* označava neželjena dejstva prijavljena u postmarketinškom periodu), navedena su u nastavku.

Učestalost pojavljivanja definisana je kao: veoma često (≥1/10); često (≥1/100 do <1/10); povremeno (≥1/1000 do <1/100); rijetko (≥1/10000 do <1/1000); veoma rijetko (<1/10000), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake klase sistema organa neželjena dejstva su prikazana sa opadajućom ozbiljnošću.

*Poremećaji krvi i limfnog sistema*

• Često: krvarenja, hemoragijska anemija\*, trombocitopenija, trombocitoza

• Retko: eozinofilija\*

• Rijetko: slučajevi imuno-alergijske trombocitopenije sa trombozom; u nekim od tih slučajevima
 tromboza je dovela do komplikacija infarkta organa ili ishemije ekstremiteta (vidjeti odjeljak
 4.4).

 *Poremećaji imunskog sistema*

• Često: alergijske reakcije

• Rijetko: anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije uključujući šok\*

*Poremećaji nervnog sistema*

• Često: glavobolja\*

*Vaskularni poremećaji*

• Rijetko: spinalni hematom\* (ili neuroaksijalni hematom). Ove reakcije su imale za posljedicu neurološke povrede različitog stepena, uključujući dugotrajnu ili permanentnu paralizu (vidjeti

odjeljak 4.4)

*Hepatobilijarni poremećaji*

• Veoma često: povećane vrijednosti enzima jetre (naročito transaminaze > 3 puta iznad gornje
 granice)

• Povremeno: hepatocelularno oštećenje jetre\*

• Rijetko: holestatsko oštećenje jetre\*

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

• Često: urtikarija, svrab, eritem

• Povremeno: bulozni dermatitis

• Rijetko: alopecija\*

• Rijetko: kutani vaskulitis\*, nekroza kože\* koja se obično javlja na mjestu davanja injekcije
 (ovom fenomenu obično prethode pojava purpure ili eritematoznih plakova, infiltriranih i
 bolnih). Noduli na mjestu davanja injekcije\* (inflamatorni noduli koji ne predstavljaju cistično
 nakupljanje enoksaparina). Povlače se nakon nekoliko dana i ne bi trebali dovesti do prekida
 terapije.

*Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*

• Rijetko: osteoporoza\* nakon dugotrajne terapije (duže od 3 mjeseca)

 *Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

• Često: hematom na mjestu davanja injekcije, bol na mjestu davanja injekcije, ostale reakcije na
 mjestu davanja injekcije (kao što su edem, krvarenje, preosjetljivost, zapaljenje, pojava mase,
 bol ili reakcija)

• Povremeno: lokalna iritacija, nekroza kože na mjestu davanja injekcije

 *Ispitivanja*

• Rijetko: hiperkalijemija\* (videti odjeljke 4.4 i 4.5)

Opis odabranih neželjenih dejstava

*Krvarenja*

Uključivala su ozbiljna krvarenja, prijavljena u najviše 4,2 % pacijenata (hirurških pacijenata). Neki od ovih slučajeva imali su fatalan ishod. Kod hirurških pacijenata, komplikacije krvarenja su se smatrale ozbiljnim:

(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 produkata. Retroperitonealna i intrakranijalna krvarenja se uvijek smatraju ozbiljnim.

Kao i kod ostalih antikoagulanasa, kravrenje može da se desi u prisustvo udruženih faktora rizika kao što su: organske lezije sklone krvarenju, invazivne procedure ili istovremena primjena ljekova koji utiču na hemostazu (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.5).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Organski****sistem** | **Profilaksa kod hirurških pacijenata** | **Profilaksa kod medikamentozno liječenih pacijenata** | **Liječenje pacijenata sa DVT-om praćenim PE-om ili bez njega** | **Produženi tretman DVT i PE kod pacijenata sa aktivnim karcinomom** | **Liječenje pacijenata sa nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez Q-zupca** | **Liječenje pacijenata sa akutnim STEMI-jem** |
| *Poremećaji krvi i limfnog sastava* | *Veoma često:* **krvarenje**\**Rijetko:* **retro-peritonejsko krvarenje** | *Često:* **krvarenje**\* | *Povremeno:* **krvarenje**\**Manje često:* **intrakranijalno krvarenje, retroperitonejsko krvarenje** | *Često*\*\**:* **krvarenje** | *Često:* **krvarenje**\**Rijetko:* **retroperitonealno krvarenje** | *Često:* **krvarenje**\**Manje često:* **intrakranijalno krvarenje, retroperitonealno krvarenje** |

\* kao što je hematom, ekhimoza osim na mjestu primjene, hematom oko rane, hematurija, epistaksa i gastro-intestinalno krvarenje

\*\* učestalost zasnovana na retrospektivnoj studiji na registru koji uključuje 3526 pacijenata (vidjeti odjeljak 5.1)

*Trombocitopenija i trombocitoza (vidjeti odjeljak 4.4 praćenje broja trombocita)*

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Organski sistem | Profilaksa hirurških pacijenata | Profilaksa medikamentozno liječenih pacijenata | Liječenje pacijenata s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega | **Produženi tretman DVT i PE kod pacijenata sa aktivnim karcinomom** | Liječenje pacijenata s nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez Q-zupca | Liječenje pacijenata s akutnim STEMI-jem |
| *Poremećaji krvi i limfnog sistema* | *Veoma često:* **trombocitoza**\**Često:* **trombocitopenija** | *Povremeno:* **trombocito-penija** | *Veoma često:* **trombocitoza**\**Često:* **trombocitopenija** | *Nepoznato:***trombocitopenija** | *Povremeno:* **trombocitopenija** | *Često:* **trombocitoza**\***, trombocitopenija** *Veoma rijetko:* **imunoalergijska trombocitopenija** |

\* Povećan broj trombocita > 400 g/l

Pedijatrijska populacija

Bezbjednost i efikasnost enoksaparin natrijuma kod djece nije utvrđena (vidjeti odjeljak 4.2).

**Prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva**

Prijavljivanje neželjenih dejstava nakon dobijanja dozvole je od velikog značaja jer obezbjeđuje kontinuirano praćenje odnosa korist/rizik primjene lijeka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka Institutu za ljekove i medicinska sredstva (CInMED):

Institut za ljekove i medicinska sredstva

Odjeljenje za farmakovigilancu

Bulevar Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica

tel: +382 (0) 20 310 280

fax: +382 (0) 20 310 581

[www.cinmed.me](http://www.cinmed.me)

nezeljenadejstva@cinmed.me

putem IS zdravstvene zaštite

**4.9. Predoziranje**

Znaci i simptomi

Slučajno predoziranje enoksaparin natrijumom nakon i.v., ekstrakorporalne ili s.c. primjene može dovesti do pojave komplikacija u vidu krvarenja. Nije izgledno da će se enoksaparin natrijum resorbovati nakon oralne primjene, čak i ako se primijene visoke doze.

Terapija

Antikoagulantna dejstva mogu se u velikoj mjeri neutralisati sporom i.v. injekcijom protamina. Doza protamina zavisi od ubrizgane doze enoksaparin natrijuma; 1 mg protamina neutrališe antikoagulantno

dejstvo 100 i.j. (1 mg) enoksaparin natrijuma, ako je enoksaparin natrijum bio primijenjen u prethodnih 8 sati. Infuzija 0,5 mg protamina na 100 i.j. (1 mg) enoksaparin natrijuma može se primijeniti, ako je enoksaparin natrijum bio primijenjen duže od 8 sati prije primjene protamina, ili ako se utvrdi da je druga doza protamina potrebna. Ako je od injekcije enoksaparin natrijuma prošlo više od 12 sati, primjena protamina možda ni neće biti potrebna. Međutim, čak i uz visoke doze protamina, anti-Xa aktivnost enoksaparin natrijuma nikada se u potpunosti ne neutrališe (maksimalno oko 60%) (vidjeti informacije o propisivanju protaminskih soli).

**5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

**5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antitrombotici; heparinska grupa

**ATC šifra:** B01AB05

Lijek Inhixa je biosimilar. Detaljnije informacije su dostupne na internet stranici Evropske agencije za ljekove <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodinamska dejstva

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

Kod *in vitro* prečišćenih sistema, enoksaparin natrijum ima visoku anti-Xa aktivnost (oko 100 i.j./mg) i nisku anti-IIa ili antitrombinsku aktivnost (oko 28 i.j./mg), sa odnosom 3,6. U tim antikoagulacijskim dejstvima posreduje antitrombin III (ATIII) što dovodi do antitrombotičke aktivnosti kod ljudi.

Pored anti-Xa/IIa aktivnosti, ustanovljena su dodatna antitrombotička i antiinflamatorna svojstva enoksaparina kako kod zdravih ispitanika i pacijenata tako i na pretkliničkim modelima. Ovo uključuje ATIII zavisnu inhibiciju drugih antikoagulantnih fatkora kao što je faktor VIIa, indukciju oslobađanja endogenog inhibitora puta tkivnog faktora (engl. *Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI) kao i smanjeno oslobađanje von Willebrand faktora (vWF) iz vaskularnog endotela u cirkulaciju. Poznato je da ovi faktori doprinose ukupnom antitrombotičnom dejstvu enoksaparina.

Kada se koristi u profilaktičkim dozama, enoksaparin natrijum ne utiče značajno na aPTT. Kada se upotrebljava kao terapija, aPTT može biti produženo 1,5 do 2,2 puta u odnosu na kontrolne vrijednosti pri maksimalnoj aktivnosti.

Klinička efikasnost i bezbjednost

*Prevencija venske tromboembolije povezane sa operacijom*

• Produžena profilaksa VTE nakon ortopedskog zahvata

U dvostruko slijepom ispitivanju produžene profilakse kod pacijenata podvrgnutih operativnoj zamjeni zgloba kuka, 179 pacijenata bez VTE inicijalno je tretirano sa 4000 i.j. (40 mg) enoksaparin natrijuma s.c. za vreme trajanja hospitalizacije. Nakon otpusta su randomizirani u dva režima primjene – grupa koja je dobila enoksaparin natrijum 4000 i.j. (40 mg) s.c. jednom dnevno (n=90) i placebo grupa (n=89) tokom 3 nedjelje. Učestalost pojave DVT tokom produžene profilakse bila je značajno niža u grupi koja je primala enoksaparin natrijum u odnosu na placebo grupu. Nije bilo prijavljenih slučajeva PE, niti pojave ozbiljnih krvarenja.

Podaci o efikasnosti navedeni su u tabeli u nastavku.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Enoksaparin natrijum 4000 I.J. (40 mg) jednom dnevno supkutano n (%)** | **Placebo jednom dnevno supkutano 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 koji su se podvrgnuli operativnoj zamjeni zgloba kuka je inicijalno tretirano sa 4000 i.j. (40 mg) enoksaparin natrijuma s.c. za vrijeme hospitalizacije.

Nakon otpusta su randomizirani u dva režima primjene – grupa koja je primala enoksaparin natrijum 4000 i.j. (40 mg) s.c. jednom dnevno (n=131) i placebo grupa (n=131) tokom 3 nedjelje. Slično kao i u prvom ispitivanju, učestalost pojave VTE tokom produžene profilakse je bila značajno niža u grupi koja je primala enoksaparin natrijuma u odnosu na placebo grupu i to kako za ukupni VTE (enoksaparin natrijum 21 (16%) u odnosu na placebo 45 (34,4&); p=0,01) tako i za proksimalni DVT (enoksaparin natrijum 8 (6,1%) u odnosu na placebo 28 (21,4%); p=<0,001). Nije bilo razlike u pojavi ozbiljnih krvarenja između grupe na enoksaparin natrijumu i placebo grupe.

• Produžena profilaksa DVT nakon operacije maligniteta

Dvostruko slijepa, multicentrična studija poredila je četvoronedjeljni naspram jednonedjeljnog režima profilaktičke primjene enoksaparin natirjuma u smislu bezbjednosti i efikasnosti kod 332 pacijenta podvrgnuta elektivnoj operaciji maligniteta u abdomenu ili pelvisu. Pacijenti su dobijali enoksaparin natrijum (4000 i.j. (40 mg) s.c.) dnevno 6 do 10 dana, a potom su randomizovani na enoksaparin natirjum ili placebo tokom još 21 dana. Bilateralna venografija je sprovedena između 25. i 31. dana, ili ranije ukoliko je došlo do pojave simptoma venske tromboembolije. Pacijenti su bili praćeni tokom tri mjeseca. Profilaksa enoksaparin natrijumom u trajanju od 4 nedjelje nakon operacije maligniteta u abdomenu ili pelvisu je značajno smanjila učestalost venografskih demonstriranih tromboza u poređenju sa profilaksom enoksaparin natrijumom u trajanju od jedne nedjelje. Stope venskog tromboembolizma na kraju dvostruko slijepe faze bile su 12% (n=20) u placebo grupi i 4,8% (n=8) u grupi koja je primala enoksaparin natrijum; p=0,02. Ova razlika se održala i nakon tri mjeseca (13,8% vs 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01). Nije bilo razlike u stopi krvarenja ili drugih komplikacija tokom dvostruko slijepog perioda i perioda praćenja.

*Profilaksa venske tromboembolije kod akutno obolelih internističkih pacijenata kod kojih se očekivala*

*smanjena pokretljivost*

U dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju pararelnih grupa, enoksaparin natrijum u dozi od 200 i.j. (20 mg) ili 4000 i.j. (40 mg) jednom dnevno s.c. je poređen sa placebom u profilaksi DVT kod medikamentozno liječenih pacijenata sa značajno smanjenom pokretljivošću tokom akutne bolesti (definisana kao distanca hoda < 10 metara u toku ≤ 3 dana). Ovo ispitivanje je uključivalo pacijente sa srčanom insuficijencijom (NYHA klasa III ili IV); akutnom respiratornom insuficijencijom ili komplikovanom hroničnom respiratornom insuficijencijom, i akutnom infekcijom ili akutnim reumatizmom; ukoliko je povezano sa najmanje jednim faktorom rizika za VTE ( ≥ 75 godina starosti, malignitet, prethodna VTE, gojaznost, varikozne vene, hormonska terapija, i hronična srčana ili respiratorna insuficijencija).

Ukupno 1102 pacijenata je bilo uključeno u ispitivanje, a 1703 pacijenata je bilo liječeno. Terapije se trajala 6 do 14 dana (srednja dužina trajanja 7 dana). Kada je primjenjen u dozi od 4000 i.j. (40 mg) jednom dnevno s.c., enoksaparin natrijum je značajno smanaio učestalost pojave VTE u poređenju sa placebom. Podaci o efikasnosti navedeni su u tabeli u nastavku.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Enoksaparin natrijum 2000 i.j. (20 mg) jednom dnevno supkutano n (%)** | **Enoksaparin natrijum 4000 i.j. (40 mg) jednom dnevno supkutano 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 uključenja u ispitivanje, učestalost VTE ostala je značajno niža u grupi na enoksaparin natrijumu 4000 i.j. (40 mg) u odnosu na placebo grupu.

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

*Terapija duboke venske tromboze sa ili bez plućne embolije*

U multicentričnom ispitivanju paralelnih grupa, 900 pacijenata sa akutnom DVT sa ili bez plućne embolije bilo je randomizirano na hospitalnu terapiju ili sa (i) enoksaparin natrijumom u dozi od 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) jednom dnevno s.c., (ii) enoksaparin natrijumom u dozi od 100 i.j./kg (1 mg/kg) svakih 12 sati s.c., ili (iii) intravenskim bolusom heparina (5000 i.j.) nakon čega je uslijedila kontinuirana infuzija (primijenjena da se postigne aPTT od 55 do 85 sekundi). Ukupno 900 pacijenata je bilo randomizirano u ispitivanju i svi pacijenti su primili terapiju. Svi pacijenti su takođe primili varfarin natrijum (doza prilagođena prema protrombinskom vremenu da bi se postigao INR od 2,0 do 3,0), započet unutar 72 sata od incijalne primjene enoksaparin natrijuma ili standardne terapije heparinom i nastavljen tokom 90 dana. Enoksaparin natrijum ili standardna terapija heparinom je primjenjivana najmanje 5 dana i do postizanja ciljnog INR za varfarin natrijum.

Oba režima primjene enoksaparin natrijuma bila su ekvivalentna standardnoj terapiji heparinom u smanjenju rizika od rekurentne venske tromboembolije (DVT i/ili PE). Podaci o efikasnosti navedeni su u tabeli u nastavku.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Enoksaparin natrijum 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) jednom dnevno supkutano n (%)**  | **Enoksaparin natrijum 100 i.j./kg (1 mg/kg) dva puta dnevno supkutano n (%)** | **Heparin - intravenska terapija prilagođena prema aPTV-u n (%)**  |
| **Svi liječeni pacijenti sa 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 izmeĎu liječenja za ukupni VTE bili su: - enoksaparin natrijum jednom dnevno naspram heparina (-3,0 do 3,5) - enoksaparin natrijum svakih 12 sati naspram heparina (-4,2 do 1,7)  |

Stepen pojave velikih krvarenja iznosio je 1,7% u grupi koja je primala enoksaparin natrijum u dozi od 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) jednom dnevno, 1,3% u grupi koja je primala enoksaparin natrijum u dozi od 100 i.j./kg (1 mg/kg) dva puta na dan, i 2,1% u grupi koja je primala heparin.

*Produženi tretman duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija njenog ponovnog pojavljivanja kod pacijenata sa aktivnim karcinomom*

U kliničkim ispitivanjima sa ograničenim brojem pacijenata, prijavljene stope rekurentne VTE kod pacijenata liječenih enoksaparinom koji se daje jednom ili dva puta dnevno tokom 3 do 6 mjeseci izgledaju uporedive sa onima sa varfarinom.

Efikasnost u stvarnom životu je procijenjena u kohorti od 4.451 pacijenta sa simptomatskom VTE i aktivnim karcinomom iz multinacionalnog registra RIETE pacijenata sa VTE i drugim trombotičkim stanjima. 3.526 pacijenata je primalo SC enoksaparin do 6 mjeseci, a 925 pacijenata je primalo tinzaparin ili dalteparin SC. Među 3.526 pacijenata koji su primali enoksaparin, 891 pacijent je liječen sa 1,5 mg/kg jednom dnevno kao početnom terapijom i produženim tretmanom do 6 mjeseci (samo jednom dnevno), 1.854 pacijenta je primalo početni režim od 1,0 mg/kg dva puta dnevno i produženo liječenje do 6 mjeseci (samo dva puta dnevno), a 687 pacijenata je primalo 1,0 mg/kg dva puta dnevno kao početni tretman, a zatim 1,5 mg/kg jednom dnevno (dva puta dnevno-jednom dnevno) kao produženi tretman do 6 mjeseci. Prosječno i srednje trajanje liječenja do promjene režima bilo je 17 dana, odnosno 8 dana. Nije bilo značajne razlike u stopi recidiva VTE između dvije grupe tretmana (vidjeti tabelu), pri čemu je enoksaparin ispunjavao unaprijed određeni kriterijum za neinferiornost od 1,5 (HR prilagođen relevantnim kovarijantama 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Nije bilo statistički značajne razlike između dvije tretirane grupe u pogledu relativnih rizika od velikog (fatalnog ili nefatalnog) krvarenja i smrti od svih uzroka (vidjeti tabelu).

**Tabela: Rezultati efikasnosti i bezbjednosti u RIETECAT studiji**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ishod** | **Enoksaparin n=3526** | **Drugi LMVH****n=925** | **Prilagođeni odnosi rizika enoksaparin/drugi LMVH****[95% interval poverenja]** |
| Ponavljanje VTE | 70 (2.0%) | 23 (2.5%) | 0.817, [ 0.499-1.336] |
| Veliko krvarenje | 111 (3.1%) | 18 (1.9%) | 1.522, [ 0.899-2.577] |
| Manje krvarenje | 87 (2.5%) | 24 (2.6%) | 0.881, [0.550-1.410] |
| Ukupna smrt | 666 (18.9%) | 157 (17.0%) | 0.974, [ 0.813-1.165] |

U nastavku je dat pregled ishoda po režimu liječenja koji je korišćen u RIETECAT studiji među onima koji su završili 6 mjeseci:

**Tabela: 6-mjesečni ishodi kod pacijenata koji završavaju 6-mjesečno liječenje, po različitim režimima doziranja**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ishod****N (%)****(95% CI)** | **Enoksaparin u svim režimima** | **Enoksaparin u svim režimima doziranja** | **EU-authorized LMWHs** |
| **Enoxaparin OD** | **Enoxaparin BID** | **Enoxaparin BID to OD** | **Enoxaparin OD to BID** | **Enoxaparin More than one switch** |
|  | N=1432 | N=444 | N=529 | N=406 | N=14 | N=39 | N=428 |
| Ponavljanje 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%) |
| Veliko krvarenje(fatalno i nefatalno) | 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%) |
| Manja krvarenja kliničkog značaja | 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 od svih 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%) |
| Fatalna PE ili smrt povezana sa krvarenjem | 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%) |
| \*Svi podaci sa 95% CI |

*Terapija nestabilne angine i infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta*

U velikoj multicentričnoj studiji uključeno je 3171 pacijent u akutnoj fazi nestabilne angine ili infarkta

miokarda bez Q talasa, koji su randomizovani da dobiju u kombinaciji sa acetisalicilnom kiselinom (100 do 325 mg jednom dnevno) ili enoksaparin natrijum 100 i.j./kg (1 mg/kg) subkutano na svakih 12 sati ili nefrakcionisani heparin u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTT-a. Pacijenti su se morali liječiti u bolnici tokom najmanje 2 dana, a najviše 8 dana, do kliničke stabilizacije, revaskularizacione procedure ili otpusta iz bolnice. Pacijente je bilo neophodno pratiti do 30 dana. Enoksaparin natrijum je u poređenju sa heparinom značajno smanjio kombinovanu učestalost pojave angine pektoris, infarkta miokarda i smrti, sa smanjenjem rizika sa 19,8 na 16,6% (smanjenje relativnog rizika 16,2%) 14. dana. To sniženje kombinovane učestalosti je bilo održano i nakon 30 dana (sa 23,3 na 19,8%; smanjenje relativnog rizika 15%). Nije bilo značajnih razlika u velikim krvarenjima, iako je krvarenje na mjestu primjene s.c. injekcije bilo češće.

*Terapija akutnog infarkta miokarda sa elevacijom St segmenta*

U velikoj multicentričnoj studiji 20479 pacijenata sa STEMI koji su bili kandidati za primanje fibrinolitičke terapije, randomizovani su tako da primaju ili enoksaparin natrijum kao jednokratnu i.v. bolus injekciju u dozi od 3000 i.j. (30 mg) plus 100 i.j./kg (1 mg/kg) supkutano, nakon čega je na svakih 12 sati s.c. primjenjivana doza od 100 i.j./kg (1 mg/kg) ili nefrakcionisani heparin intravenski, prilagođen na osnovu aPTT u periodu od 48 sati. Svi pacijenti su primali i acetilsalicilnu kiselinu tokom najmanje 30 dana. Doziranje enoksaparin natrijuma bilo je prilagođeno za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i za osobe starije od 75 godina. Supkutane injekcije enoksaparin natrijuma su primjenjivane do otpusta iz bolnice ili maksimalno u toku osam dana (u zavisnosti koje od ta dva nastupi prvo).

Tokom studije, 4716 pacijenata je podvrgnuto perkutanoj koronarnoj intervenciji pod antritrombotičkom terapijom korišćenjem studijskih ljekova („slijepa proba“). Zbog toga, za pacijente na enoksaparin natrijumu, PCI je trebalo sprovesti na enoksaparin natrijumu (bez promjene) koristeći režim doziranja ustanovljen u prethodnim studijama, odnosno bez dodatnih doza, ako je posljednja s.c. doza primijenjena manje od 8 sati prije balon dilatacije, tj. uz dodatni i.v. bolus od 30 i.j./kg (0,3 mg/kg) enoksaparin natrijuma, ako je posljednja s.c. doza primijenjena prije više od 8 sati u odnosu na balon dilataciju.

Enoksaparin natrijum je u poređenju sa nefrakcionisanim heparinom značajno smanjio učestalost primarnog parametra praćenja, kao kombinovanog parametra praćenja koji se sastoji od smrti od bilo kog uzroka ili ponovnog javljanja infarkta miokarda u prvih 30 dana nakon randomizacije (9,9% u grupi na enoksaparin natrijumu, u poređenju sa 12% u grupi na nefrakcionisanom heparinu) uz smanjenja relativnog rizika od 17% (p<0,001).

Korist terapije enoksaparin natrijumom, koja je primijećena na osnovu primarnog parametra praćenja, nastupila je nakon 48 sati, kada je zabilježeno smanjenje relativnog rizika od ponovnog infarkta miokarda za 35%, u poređenju sa terapijom nefrakcionisanim heparinom (p<0,001).

Povoljno dejstvo enoksaparin natrijuma na primaran kranji ishod bio je dosljedan u ključnim podgrupama, uključujući godine, pol, lokalizaciju infarkta, dijabetes u anamnezi, prethodni infarkt miokarda u anamnezi, tip primijenjenog fibrinolitika, i vrijeme do početka terapije sa ispitivanim lijekom.

Postojala je značajna terapijska korist od enoksaparin natrijuma, u poređenju sa nefrakcionisanim heparinom, kod pacijenata koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji tokom 30 dana nakon

randomizacije (23% smanjenja relativnog rizika) ili koji su liječeni internistički (15% smanjenja relativnog rizika, p=0,27 za interkaciju).

Stopa na nivou 30 dana kombinovanog kranjeg ishoda koji se sastoji od smrti, ponovnog infarkta miokarda ili intrakranijalnog krvarenja (mjere neto kliničke efikasnosti) je bila značajno smanjena (p<0,0001) u grupi na enoksaparin natrijumu (10,1%) u poređenju sa grupom na heparinu (12,2%), što predstavlja 17% smanjenja relativnog rizika u korist liječenja enoksaparin natrijumom.

Učestalost velikih krvarenja nakon 30 dana bila je značajno viša (p<0,0001) u grupi na enoksaparin natrijumu (2,1%), u odnosu na grupu na heparinu (1,4%). Postojala je veća učestalost gastrointestinalnih krvarenja u grupi na enoksaparin natrijum (0,5%) u poređenju sa grupom na heparinu (0,1%), dok je učestalost intrakranijalnih krvarenja bila slična u obje grupe (0,8% u grupi na enoksaparin natrijumu u odnosu na 0,7% u grupi na heparinu).

Koristno dejstvo enoksaparin natrijuma na primarni parametar praćenja, koji je uočen tokom prvih 30 dana, održao se tokom 12-mjesečnog perioda praćenja.

*Oštećenje funkcije jetre*

Prema podacima iz literature čini se da je upotreba enoksaparin natrijuma u dozi od 4000 i.j. (40 mg) kod pacijenata sa cirozom jetre (*Child-Poughs* klasa B-C) bezbjedna i efikasna u prevenciji tromboze portne vene.

Treba naglasiti da literaturne studije mogu imati ograničenja. Potreban je oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, s obzirom na to da ovi pacijenti imaju povećan potencijal za pojavu krvarenja (vidjeti odjeljak 4.4) i da ni jedno formalno ispitivanje u cilju utvrđivanja doziranja nije sprovedeno kod pacijenata sa cirozom jetre (*Child-Poughs* klasa B-C).

**5.2. Farmakokinetički podaci**

Opšte karakteristike

Farmakokinetički parametri enoksaparin natrijuma prvenstveno su ispitivani na osnovu vremenskog toka anti-Xa aktivnosti i anti-IIa aktivnosti u plazmi pri primjeni preporučenih doza poslije pojedinačne i ponovljene supkutane primjene, kao i poslije pojedinačne intravenske primjene. Kvalitativno određivanje anti-Xa i anti-Iia farmakokinetičke aktivnosti je izvršeno validiranim amidolitičkim metodama.

Resorpcija

Apsolutna bioraspoloživost enoksaparin-natrijuma nakon primjene supkutane injekcije, utvrđena na osnovu anti-Xa aktivnosti, je približno 100%.

Mogu se koristiti različite doze i formulacije, kao i režimi doziranja.

Prosječna maksimalna anti-Xa aktivnost u plazmi je uočena 3 do 5 sati nakon primjene s.c. injekcije i dostiže približno 0,2, 0,4, 1,0 i 1,3 anti-Xa i.j./ml nakon pojedinačne s.c. primjene doza od 2000 i.j., 4000 i.j., 100 i.j./kg i 150 i.j./kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg i 1,5 mg/kg), redom.

Intravenski bolus od 3000 i.j. (30 mg) neposredno praćen sa 100 i.j./kg (1 mg/kg) s.c. svakih 12 sata obezbjedio je inicijalni maksimum nivoa anti-Xa aktivnosti od 1,16 i.j./ml (n=16) i srednju izloženost koja je iznosila 88% nivoa u ravnotežnom stanju. Stanje ravnoteže je postignuto drugog dana terapije.

Nakon ponovljene supkutane primjene 4000 i.j. (40 mg) jednom dnevno i 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) jednom

dnevno, kod zdravih dobrovoljaca, stanje dinamičke ravnoteže se dostiže drugog dana, uz srednji stepen izloženosti enoksaparin natrijumu koji je za oko 15% veća nego nakon primjene pojedinačne doze. Nakon ponovljene s.c. primene 100 i.j./kg /1 mg/kg) dvaput dnevno, stanje dinamičke ravnoteže se dostiže između 3. i 4. dana, uz srednju izloženost koja je za oko 65% veća nego nakon primjene pojedinačne doze, i sa srednjom vrednošću maksimalne i minimalne anti-Xa aktivnosti od približno 1,2, odnosno 0,52 i.j./ml.

Volumen injektovanja i koncentracija doze u rasponu od 100-200 mg/ml ne utiče 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 supkutane primjene ne dolazi do akumulacije.

Poslije supkutane primjene, anti-IIa aktivnost u plazmi je približno 10 puta manja od anti-Xa aktivnosti.

Srednja maksimalna anti-Xa aktivnost je uočena približno 3 do 4 sata nakon primjene supkutane injekcije i dostiže 0,13 i.j./ml i 0,19 i.j./ml nakon ponovljene primjene 100 i.j./kg (1 mg/kg) dva puta dnevno i 150 i.j./kg(1 ,5 mg/kg) jednom dnevno, redom.

Distribucija

Volumen distribucije anti-Xa aktivnosti enoksaparin natrijuma je oko 4,3 litre i približan je volumenu krvi.

Biotransformacija

Enoksaparin natrijum se primarno metaboliše u jetri desulfacijom i/ili depolimerizacijom na fragmente niže molekulske mase sa znatno redukovanim biološkim potencijalnom.

Eliminacija

Enoksaparin natrijum je lijek niskog klirensa sa prosječnim klirensom anti-Xa aktivnosti u plazmi od 0,74 l/h nakon primjene 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) putem intravenske infuzije u trajanju od 6 sati.

Izgleda da je eliminacija monofazna, a poluvrijeme eliminacije se kreće u rasponu od približno 5 sati nakon primjene pojedinačne s.c. doze do približno 7 sati nakon ponovljenog doziranja.

Renalni klirens aktivnih fragmenata predstavlja približno 10% primijenjene doze, a preko bubrega se ukupno izluči, u obliku aktivnih i neaktivnih produkata, 40% doze.

Posebne populacije

*Starije osobe*

Na osnovu rezultata analize farmakokinetike populacije, kinetički profil enoksaparin natrijuma nije drugačiji kod starijih lica u poređenju sa mlažim licima kada je funkcija bubrega normalna. Međutim, kako je poznato da funkcija bubrega postepeno opada u starosti, stariji pacijenti mogu pokazivati smanjenu eliminaciju enoksaparin natrijuma (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.4).

*Oštećenje funkcije jetre*

U ispitivanju sprovedenom kod pacijenata sa uznapredovalom cirozom jetre liječenih enoksaparin natrijumom 4000 i.j. (40 mg) jednom dnevno, smanjenje u maksimalnoj anti-Xa aktivnosti bilo je u vezi sa povećanjem ozbiljnosti oštećenja funkcije jetre (procijenjeno na osnovu Child-Pugh kategorije). Ovo smanjenje je uglavnom pripisano smanjenju nivoa ATIII sekundarno u odnosu na redukovanu sintezu ATIII kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

*Oštećenje funkcije bubrega*

Uočeno je da postoji linearan odnos između klirensa anti-Xa u plazmi i klirensa kreatinina pri ravnotežnom stanju, što ukazuje na smanjen klirens enoksaparin natrijuma kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega. Anti-Xa izloženost predstavljena putem PIK, u stanju dinamičke ravnoteže, je blago povećana kod blagog (klirens kreatinina 50-80 ml/min) i umjerenog (klirens kreatinina 30-50 ml/min) oštećenja funkcije bubrega nakon ponovljenih supkutanih doza od 4000 i.j. (40 mg) jednom dnevno. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min), PIK u stnju dinamičke ravnoteže je značajno povećana u prosjeku za 65% nakon ponovljenih supkutanih doza od 4000 i.j. (40 mg) (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.4).

*Hemodijaliza*

Nakon primjene pojedinačne intravenske doze od 25 i.j., 50 i.j. ili 100 i.j./kg (0,25, 0,5 ili 1 mg/kg) farmakokinetika enoksaparin natrijuma činila se sličnom onoj u kontrolnoj populaciji. Međutim, PIK je bio dva puta veći nego u kontrolnoj populaciji.

*Tjelesna masa*

Nakon ponovljene supkutane doze od 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) jednom dnevno, srednja vrijednost PIK anti-Xa aktivnosti je blago povećana u stanju dinamičke ravnoteže kod gojaznih zdravih dobrovoljaca (BMI 30-48 kg/m2) u poređenju sa kontrolnom grupom ispitanika koji nijesu gojazni, dok maksimalni nivo anti-Xa aktivnosti u plazmi nije bio povećan. Klirens prilagođen prema tjelesnoj masi kod gojaznih ispitanika manji je pri supkutanoj primjeni.

Kada se primjenjuje doziranje koje nije prilagođeno prema tjelesnoj masi, ustanovljeno je da nakon pojedinačne supkutane doze od 4000 i.j. (40 mg), izloženost anti-Xa aktivnosti je 52% veća kod žena sa

malom tjelesnom masom (<45 kg) i 27% veća kod muškaraca sa malom tjelesnom masom (<57 kg) u poređenju sa kontrolnom grupom ispitanika normalne tjelesne mase (vidjeti odjeljak 4.4).

*Farmakokinetičke interakcije*

Nijesu primijećene farmakokinetičke interakcije između enoksaparin natrijuma i trombolitika pri istovremenoj primjeni.

**5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti**

Pored antikoagulantnih dejstava enoksaparin natrijuma, nije bilo dokaza neželjenih reakcija pri primjeni 15 mg/kg/dan u 13-nedjeljnoj studiji toksičnosti supkutane primjene kod pacova i pasa i pri primjeni 10

mg/kg/dan u 26-nedjeljnoj s.c. i i.v. studiji toksičnosti kod pacova i majmuna.

Enoksaparin natrijum nije pokazao mutagenu aktivnost zasnovano na *in vitro* testovima, uključujući Ames test, test mutacije na mišjim ćelijama limfoma, i nema klastogenu aktivnost u testu hromozomskih aberacija na humanim limfocitima *in vitro* i *in vivo* testu hromozomskih aberacija na ćelijama koštane srži pacova.

Ispitivanja kod skotnih ženki pacova i kunića pri s.c. dozama enoksaparin natrijuma do 30 mg/kg/dan nijesu ukazala na postojanje teratogenih efekata i fetotoksičnosti. Utvrđeno je da enoksaparin natrijum nema uticaja na plodnost ili reproduktivnu sposobnost mužjaka i ženki pacova pri primjeni s.c. doza do 20 mg/kg/dan.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1. Lista pomoćnih supstanci (ekscipijenasa)**

Voda za injekcije.

**6.2. Inkompatibilnosti**

Supkutana injekcija

Ne miješati sa drugim ljekovima.

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

Enoksaparin natrijum se može bezbjedno primijeniti sa rastvorom natrijum hlorida od 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili 5% vodenim rastvorom glukoze za injekciju (vidjeti odjeljak 4.2).

**6.3. Rok upotrebe**

Neotvoreni napunjeni injekcioni špric:

3 godine

Lijek razblažen sa rastvorom natrijum hlorida od 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili 5%-im rastvorom glukoze za injekciju

8 sati

**6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Ne zamrzavati.

**6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja**

Inhixa, 2000 i.j. (20 mg)/0,2 ml, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

- Unutrašnje pakovanje je špric sa tijelom od prozirnog i bezbojnog stakla (hidrolitičke otpornosti tip I), zatvoren čepom od hlorobutil gume i polipropilenskim klipom plave boje, sa pričvršćenom iglom na kojoj se nalazi poklopac za iglu, u kome se nalazi 0,2 ml rastvora za injekciju. Napunjeni injekcioni špric može dodatno biti opremljen štitnikom za iglu.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 ili 10 napunjenih injekcionih špriceva u zaštitnom pakovanju i Uputstvo za lijek.

Inhixa, 4000 i.j. (40 mg)/0,4 ml, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
- Unutrašnje pakovanje je špric sa tijelom od prozirnog i bezbojnog stakla (hidrolitičke otpornosti tip I), zatvoren čepom od hlorobutil gume i polipropilenskim klipom žute boje, sa pričvršćenom iglom na kojoj se nalazi poklopac za iglu, u kome se nalazi 0,4 ml rastvora za injekciju. Napunjeni injekcioni špric može dodatno biti opremljen štitnikom za iglu.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 ili 10 napunjenih injekcionih špriceva u zaštitnom pakovanju i Uputstvo za lijek.

Inhixa, 6000 i.j. (60 mg)/0,6 ml, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
- Unutrašnje pakovanje je špric sa telom od prozirnog i bezbojnog stakla (hidrolitičke otpornosti tip I), zatvoren čepom od hlorobutil gume i polipropilenskim klipom narandžaste boje, sa pričvršćenom iglom na kojoj se nalazi poklopac za iglu, u kome se nalazi 0,6 ml rastvora za injekciju. Napunjeni injekcioni špric može dodatno biti opremljen štitnikom za iglu.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 ili 10 napunjenih injekcionih špriceva u zaštitnom pakovanju i Uputstvo za lijek.

Inhixa, 8000 i.j. (80 mg)/0,8 ml, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
- Unutrašnje pakovanje je špric sa tijelom od prozirnog i bezbojnog stakla (hidrolitičke otpornosti tip I), zatvoren čepom od hlorobutil gume i polipropilenskim klipom crvene boje, sa pričvršćenom iglom na kojoj se nalazi poklopac za iglu, u kome se nalazi 0,8 ml rastvora za injekciju. Napunjeni injekcioni špric može dodatno biti opremljen štitnikom za iglu.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 ili 10 napunjenih injekcionih špriceva u zaštitnom pakovanju i Uputstvo za lijek.

**6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)**

Lijekove nemojte odlagati putem otpadnih voda niti kućnog otpada. O najboljem načinu odlaganja neutrošenih ljekova, informišite se kod Vašeg farmaceuta. Preduzimanje ovakvih mjera od pomoći je u zaštiti životne okoline.

**INSTRUKCIJE ZA UPOTREBU: NAPUNJENI INJEKCIONI ŠPRIC**

**Kako da sami sebe date injekciju lijeka Inhixa sa napunjenim špricem bez štitnika za iglu**

Ukoliko možete sami sebi da date ovaj lijek, Vaš ljekar ili medicinska sestra će Vam pokazati kako da to učinite. Nemojte ubrizgavati sami sebi lijek ukoliko nijeste dobili obuku za to. Ako nijeste sigurni šta da uradite, odmah se obratite Vašem ljekaru ili medicinskoj sestri.

***Prije nego što sami sebi date injekciju lijeka Inhixa***

* Provjerite rok upotrebe lijeka. Nemojte upotrebljavati lijek ako je rok trajanja istekao.
* Provjerite da je špric neoštećen i da je rastvor unutar šprica bistar. Ukoliko nije tako, upotrebite drugi špric.
* Nemojte primjenjivati ovaj lijek ako primijetite bilo kakvu promjenu u izgledu lijeka.
* Budite sigurni u to koliko lijeka treba da ubrizgate.
* Pregledajte stomak kako biste provjerili da li je posljednja injekcija izazvala crvenilo, promjene u boji kože, otok, curenje ili je mjesto uboda i dalje bolno. Ako jeste tako, obratite se svom ljekaru ili medicinskoj sestri.
* Odlučite na kom mjestu ćete ubrizgati lijek. Svaki put promijenite mjesto uboda injekcije sa desne na lijevu stranu stomaka naizmjenično. Ovaj lijek treba da se primijeni samo ispod kože na stomaku, ali ne previše blizu pupka ili bilo kakvog ožiljka (najmanje na 5 cm udaljenosti).
* Napunjeni injekcioni špric namijenjen je samo za pojedinačnu upotrebu.

***Uputstvo za ubrizgavanje lijeka Inhixa****:*

1. Vodom i sapunom operite ruke i mjesto gdje ćete ubrizgati lijek. Osušite ih.

1. Sjedite ili lezite u udoban položaj tako da budete opušteni. Budite sigurni da možete da vidite mjesto gdje ćete ubrizgati lijek. Fotelja ili stolica sa naslonom za noge, ili krevet poduprt jastucima su ide
2. Odaberite mjesto na desnoj ili lijevoj strani stomaka. Mjesto ubrizgavanja mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i spolja prema boku.

**Zapamtite:** Nemojte ubrizgavati sebi lijek u krugu od 5 cm od pupka ili oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto uboda između lijeve i desne strana stomaka, u zavisnosti od strane na kojoj ste prethodno ubrizgali lijek.

1. Izvadite plastični blister sa napunjenim špricem iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjeni špric.
2. Oprezno povlačenjem skinite zaštitnu kapicu sa šprica. Zaštitnu kapicu bacite. Ovo je napunjen špric
i spreman je za upotrebu



**Nemojte** da potiskujete klip šprica kako biste izbacili mjehuriće vazduha prije ubrizgavanja injekcije. Ovo može dovesti do prosipanja lijeka. Nakon što ste skinuli štitnik sa igle, pazite da iglom ništa ne dodirujete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

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

Vodite računa da **tokom davanja injekcije ne puštate nabor kože.**

1. Špric držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (na dolje pod uglom od 90°). Ubodite
iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



8) Palcem pritisnite klip prema dolje. Tako će se lijek potisnuti u masno tkivo na trbuhu. Pazite da
nabor kože držite za sve vrijeme injiciranja.

**Kako biste izbjegli stvaranje modrica, nakon što ubrizgate sebi lijek nemojte trljati mjesto uboda injekcije.**

1. Izvadite iglu tako što ćete je izvući napolje pod pravim uglom



**Kako bi se izbjeglo stvaranje modreca, nakon injiciranja lijeka nemojte trljati mjesto injekcije.**

1. Odložite upotrijebljeni špric u kontejner za oštre predmete. Čvrsto zatvorite kontejner i
držite ga na mjestu van domašaja djece.

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

**Kako da sami sebi date injekciju lijeka Inhixa sa napunjenim špricem sa štitnikom za iglu**

Vaš napunjeni špric ima pričvršćenu zaštitnu kapicu radi zaštite od povrede ubodom igle. Ukoliko možete sami sebi da date ovaj lijek, Vaš doktor ili medicinska sestra će Vam pokazati kako da to učinite. Nemojte ubrizgavati sami sebi lijek ukoliko nijeste dobili obuku za to. Ako nijeste sigurni šta da uradite, odmah se obratite Vašem ljekaru ili medicinskoj sestri.

***Prije nego što sami sebi date injekciju lijeka Inhixa***

* Provjerite rok upotrebe lijeka. Nemojte upotrebljavati lijek ako je rok trajanja istekao.
Provjerite da je špric neoštećen i da je rastvor unutar šprica bistar. Ukoliko nije tako, upotrebite drugi špric.
* Nemojte primjenjivati ovaj lijek ako primijetite bilo kakvu promjenu u izgledu lijeka.
Budite sigurni u to koliko lijeka treba da ubrizgate.
* Pregledajte stomak kako biste projverili da li je poslednja injekcija izazvala crvenilo, promjene u boji kože, otok, curenje ili je mjesto uboda i dalje bolno. Ako jeste tako, obratite se svom ljekaru ili medicinskoj sestri.
* Odlučite na kom mjestu ćete ubrizgati lijek. Svaki put promijenite mjesto uboda injekcije sa desne na lijevu stranu stomaka naizmjenično. Ovaj lijek treba da se primijeni samo ispod kože na stomaku, ali ne previše blizu pupka ili bilo kakvog ožiljka (najmanje na 5 cm udaljenosti).
* Napunjeni injekcioni špric namijenjen je samo za pojedinačnu upotrebu.

***Uputstvo za ubrizgavanje lijeka Inhixa:***

1)Vodom i sapunom operite ruke i mjesto gdje ćete ubrizgati lijek. Osušite ih.
2) Sjedite ili lezite u udoban položaj tako da budete opušteni. Budite sigurni da možete da vidite mjesto gdje ćete ubrizgati lijek. Fotelja ili stolica sa naslonom za noge, ili krevet poduprt jastucima su idealni.

3) Odaberite mjesto na desnoj ili lijevoj strani stomaka. Mjesto ubrizgavanja mora biti najmanje 5 cm udaljeno od pupka i spolja prema boku.

**Zapamtite:** Nemojte ubrizgavati sebi lijek u krugu od 5 cm od pupka ili oko postojećih ožiljaka ili modrica. Mijenjajte mjesto uboda između lijeve i desne strana stomaka, u zavisnosti od strane na kojoj ste prethodno ubrizgali lijek.

 4) Izvadite plastični blister sa napunjenim špricem iz kutije. Otvorite blister i izvadite napunjeni špric.

5) Oprezno povlačenjem skinite zaštitnu kapicu sa šprica. Zaštitnu kapicu bacite. Ovo je napunjen špric i spreman je za upotrebu.



**Nemojte** da potiskujete klip šprica kako biste izbacili mjehuriće vazduha prije ubrizgavanja injekcije. Ovo može dovesti do prosipanja lijeka. Nakon što ste skinuli štitnik, pazite da iglom ništa ne dodirujete. Tako ćete biti sigurni da je igla ostala čista (sterilna).

 6) Dok špric 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 sve vrijeme injiciranja.

7) Špric držite tako da igla bude usmjerena prema dolje (na dolje pod uglom od 90°). Ubodite
iglu cijelom dužinom u kožni nabor.



 8) Izvadite iglu tako što ćete je izvući napolje pod pravim uglom. Nemojte otpustiti pritisak na klip!

**Kako biste izbjegli stvaranje modrica, nakon što ubrizgate sebi lijek nemojte trljati mjesto uboda injekcije.**

 9) Snažno pritisnite klip. Zaštitna kapica, koja je u obliku plastičnog cilindra, će se automatki aktivirati i u potpunosti će pokriti iglu.



1. Snažno potisnite klip. Štitnik za iglu u obliku plastičnog cilindra automatski će biti aktiviran i u
potpunosti će pokriti iglu.



1. Odložite upotrijebljeni špric ukontejner za oštre predmete. Čvrsto zatvorite kontejner i
držite ga na mjestu van domašaja djece.

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

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima

**7. NOSILAC DOZVOLE**

Pharmaline d.o.o., ul. Vojina Katnića br. 15 Podgorica, Crna Gora

**8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Inhixa, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 2 000 i.j. (20 mg)/0,2 ml, napunjeni injekcioni špric, 2 x 0,2 ml: 2030/22/3749-1051

Inhixa, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 4 000 i.j. (40 mg)/0,4 ml, napunjeni injekcioni špric, 2 x 0,4 ml: 2030/22/3752-1052

Inhixa, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 6 000 i.j. (60 mg)/0,6 ml, napunjeni injekcioni špric, 2 x 0,6 ml: 2030/22/3747-1053

Inhixa, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 8 000 i.j. (80 mg)/0,8 ml, napunjeni injekcioni špric, 2 x 0,8 ml: 2030/22/3750-1054

Inhixa, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 2 000 i.j. (20 mg)/0,2 ml, napunjeni injekcioni špric, 10 x 0,2 ml: 2030/22/3743-563

Inhixa, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 4 000 i.j. (40 mg)/0,4 ml, napunjeni injekcioni špric, 10 x 0,4 ml: 2030/22/3742-564

Inhixa, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 6 000 i.j. (60 mg)/0,6 ml, napunjeni injekcioni špric, 10 x 0,6 ml: 2030/22/3745-565

Inhixa, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 8 000 i.j. (80 mg)/0,8 ml, napunjeni injekcioni špric, 10 x 0,8 ml: 2030/22/3746-566

**9. DATUM PRVE DOZVOLE/OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Inhixa, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 2 000 i.j. (20 mg)/0,2 ml, napunjeni injekcioni špric, 2 x 0,2 ml: 22.12.2022. godine

Inhixa, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 4 000 i.j. (40 mg)/0,4 ml, napunjeni injekcioni špric, 2 x 0,4 ml: 22.12.2022. godine

Inhixa, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 6 000 i.j. (60 mg)/0,6 ml, napunjeni injekcioni špric, 2 x 0,6 ml: 22.12.2022. godine

Inhixa, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 8 000 i.j. (80 mg)/0,8 ml, napunjeni injekcioni špric, 2 x 0,8 ml: 22.12.2022. godine

Inhixa, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 2 000 i.j. (20 mg)/0,2 ml, napunjeni injekcioni špric, 10 x 0,2 ml: 22.12.2022. godine

Inhixa, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 4 000 i.j. (40 mg)/0,4 ml, napunjeni injekcioni špric, 10 x 0,4 ml: 22.12.2022. godine

Inhixa, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 6 000 i.j. (60 mg)/0,6 ml, napunjeni injekcioni špric, 10 x 0,6 ml: 22.12.2022. godine

Inhixa, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 8 000 i.j. (80 mg)/0,8 ml, napunjeni injekcioni špric, 10 x 0,8 ml: 22.12.2022. godine

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2022. godine