

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

Léčivý přípravek již není registrován

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Thorinane 2000 IU (20 mg)/ 0,2 ml injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

10 000 IU/ml (100 mg/ml) injekční roztok

Každá předplněná injekční stříkačka obsahuje enoxaparinum natricum 2 000 IU anti-Xa aktivity (odpovídá 20 mg) v 0,2 ml vody na injekci.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Sodná sůl enoxaparinu je biologické léčivo získané alkalickou depolymerizací benzylesteru heparinu derivovaného z prasečí střešní sliznice.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.  
Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Thorinane je indikován u dospělých:

- Prevence venózní tromboembolické nemoci v chirurgii u pacientů se středním nebo vysokým rizikem, zejména v ortopedické nebo všeobecné chirurgii, včetně chirurgie nádorových onemocnění.
- Prevence venózní tromboembolické nemoci u interních pacientů s akutním onemocněním (jako je akutní srdeční nedostatečnost, respirační selhání, těžké infekce nebo revmatické onemocnění) a sníženou pohyblivostí a zvýšeným rizikem vzniku venózní tromboembolické příhody.
- Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonární embolie (PE), mimo PE, která by mohla vyžadovat tromboembolickou léčbu nebo operaci.
- Prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během dialýzy
- Akutní koronární syndrom:
  - Léčba nestabilní anginy pectoris a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou, která se užívá perorálně
  - Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) včetně pacientů, u kterých se plánuje konzervativní (farmakologická) léčba nebo pacientů s následnou intervenční léčbou – perkutánní koronární intervencí (PCI).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

*Prevence venózní tromboembolické choroby v chirurgii u pacientů se středním a vysokým rizikem.*  
Individuální riziko tromboembolie pro pacienty je možné odhadnout pomocí validovaného modelu stratifikace rizika.

- U pacientů se středním rizikem tromboembolizmu je doporučená dávka 2 000 IU (20 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně ve formě subkutánní (s.c.) injekce. Při chirurgických výkonech se středním rizikem se ukázalo jako účinné a bezpečné začít podávat sodnou sůl enoxaparinu 2000 IU (20 mg) před operací (2 hodiny před).
- U pacientů se středním rizikem je potřebné pokračovat v léčbě sodnou solí enoxaparinu minimálně 7-10 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Je potřeba pokračovat v profylaxi až do chvíle výrazného zlepšení snížené mobility.
- U pacientů s vysokým rizikem tromboembolie je doporučená dávka 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně subkutánní (s.c.) injekcí se začátkem přednostně 12 hodin před operací. Pokud je potřeba dřívější předoperační profylaktické iniciace než 12 hodin (např. pacient s vysokým rizikem čekající na odloženou ortopedickou operaci), poslední injekce se nemá podat později než 12 hodin před operací a pokračovat 12 hodin po operaci.
  - U pacientů podrobujících se velké ortopedické operaci se doporučuje prodloužit tromboprofylaxi až na 5 týdnů.
  - U pacientů s vysokým rizikem venózní tromboembolie (VTE) podrobujících se břišní nebo pánevní operaci kvůli nádorovému onemocnění se doporučuje prodloužit profylaxii až na 4 týdny.

#### *Profylaxie venózní tromboembolie u interních pacientů*

Doporučená dávka sodné soli enoxaparinu je 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. injekcí

Léčba sodnou solí enoxaparinu se předepisuje nejméně 6 až 14 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Přínos léčby trvající déle než 14 dní se nepotvrdil.

#### *Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonární embolie (PE)*

Sodná sůl enoxaparinu se může podávat s.c. injekcí buď jednou denně 150 IU/kg (1,5 mg/kg) nebo dvakrát denně 100 IU/kg (1 mg/kg).

Režim musí zvolit lékař na základě individuálního posouzení a vyhodnocení rizika tromboembolie a rizika krvácení. Dávkovací režim 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně se má použít u nekomplikovaných pacientů s nízkým rizikem recidivy VTE. U všech ostatních pacientů, jako jsou pacienti s obezitou, symptomatickou PE, onkologickým onemocněním, rekurentním VTE nebo proximální trombózou (vena iliaca) se má použít dávkovací režim 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně.

Léčba sodnou solí enoxaparinu se předepisuje průměrně na 10 dní. Léčbu perorálními antikoagulanty je třeba začít, když je to vhodné (viz „Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a perorálními antikoagulanty“ na konci bodu 4.2).

#### *Prevence tvorby trombů během hemodialýzy*

Doporučená dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) sodné soli enoxaparinu.

U pacientů s vysokým rizikem krvácení se musí dávka snížit na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) při dvojitém cévním přístupu nebo na 75 IU/kg (0,75 mg/kg) při jednoduchém cévním přístupu.

Během dialýzy se má sodná sůl enoxaparinu zavést do arteriální linky na začátku dialýzy. Účinek této dávky je obvykle dostatečný pro 4-hodinovou dialýzu, pokud se však zjistí přítomnost fibrinových prstenců, například při dialýze trvající déle než je běžné, může se podat další dávka 50 IU až 100 IU/kg (0,5 až 1 mg/kg)

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se pacientů používajících sodnou sůl enoxaparinu k profylaxi nebo k léčbě v průběhu podávání hemodialýzy.

#### *Akutní koronární syndrom: léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) a akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI)*

- K léčbě nestabilní anginy a NSTEMI je doporučená dávka sodné soli enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin subkutánní injekcí podávanou v kombinaci s antiagregační léčbou. Léčbu je třeba podávat minimálně 2 dny a pokračovat v ní až do klinické stabilizace. Obvykle je délka léčby 2 až 8 dní.

- Všem pacientům se doporučuje podávat kyselinu acetylsalicylovou, pokud není kontraindikována, s počáteční dávkou 150-300 mg (u pacientů bez předcházející léčby kyselinou salicylovou) a udržovací dávkou 75-325 mg/den, která se podává dlouhodobě bez ohledu na strategii léčby
- K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) je doporučená dávka sodné soli enoxaparinu jedna bolusová dávka 3000 IU (30mg) podaná intravenózně (i.v.) plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánně (s.c.). Následně se podává dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodin (s omezením maximálně na 10 000 IU (100 mg) na každou z prvních dvou dávek podaných s.c.). Současně se má podávat vhodná antiagregační léčba, jako je perorální podávání kyseliny acetylsalicylové (75 až 325 mg jednou denně) pokud není kontraindikována. Doporučuje se, aby léčba sodnou solí enoxaparinu trvala 8 dní nebo do té doby, než pacient přejde do ambulantní léčby, podle toho, co nastane dříve. Pokud se sodná sůl enoxaparinu podává v časovém rozmezí 15 minut před a 30 minut po začátku fibrinolytické léčby
  - Dávkování u pacientů ve věku  $\geq 75$  let je uvedeno v bod „Starší pacienti“.
  - U pacientů léčených perkutánní koronární intervencí (PCI) není potřebná žádná dodatečná dávka, pokud by byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána subkutánně před méně než osmi hodinami před insuflací balónu. Pokud byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána subkutánně před více než osmi hodinami před insuflací balónu, musí se podat dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu jako i.v. bolusová dávka

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost sodné soli enoxaparinu u pediatrických pacientů nebyla stanovena.

#### *Starší pacienti:*

Pro všechny indikace kromě STEMI, u starších pacientů není potřebná úprava dávky, s výjimkou případů s poruchou funkce ledvin (viz bod „porucha funkce ledvin“ a bod 4.4).

K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu u pacientů ve věku 75 a více let, se počáteční i.v. bolusová dávka nesmí použít. Začněte dávkování subkutánní aplikací 75 IU/kg (0,75 mg/kg) každých 12 hodin (s omezením na maximum 7500 IU (75 mg) jen pro každou z prvních dvou dávek podaných subkutánně, potom pro zbyvajících dalších dávek je doporučené dávkování 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutánně). Dávkování u starších pacientů s poruchou funkce ledvin je uvedeno níže v bodu „Porucha funkce ledvin“ a v bod 4.4.

#### *Porucha funkce jater:*

U pacientů s poruchou funkce jater jsou k dispozici jen omezené údaje (viz body 5.1 a 5.2) a je třeba u nich postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2)*

- Závažná porucha funkce ledvin.
- Sodná sůl enoxaparinu se nedoporučuje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu  $<15$  ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci, kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy.

Tabulka s dávkováním pro pacienty se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [15-30] ml/min):

| Indikace                                 | Dávkování                                               |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Prevence venózní tromboembolické choroby | 2 000 IU (20 mg) s.c. jednou denně                      |
| Léčba DVT a PE                           | 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně |
| Léčba anginy a NSTEMI                    | 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně |

|                                                    |                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku do 75 let)  | 1 x 3 000 IU (30 mg) i.v. bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. každých 24 hodin |
| Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku nad 75 let) | Bez i.v. úvodního bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. každých 24 hodin            |

Úprava doporučeného dávkování se nevztahuje na indikaci týkající se hemodialýzy.

- Mírná a středně závažná porucha funkce ledvin.

Ačkoliv nejsou doporučeny úpravy dávkování u pacientů se středně závažnou (clearance kreatininu 30-50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min) poruchou funkce ledvin, je vhodné pečlivé klinické monitorování.

#### Způsob podání

Thorinane se nesmí podávat intramuskulárně.

K profylaxi venózní tromboembolické choroby po chirurgickém zákroku, k léčbě DVT a PE, k léčbě nestabilní anginy a NSTEMI se sodná sůl enoxaparinu podává s.c. injekcí

- Při akutním STEMI se léčba začíná jednou i.v. bolusovou injekcí, po které hned následuje s.c. injekce.
- K prevenci tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy se podává do arteriální linky dialyzačního obvodu.

Předplněná injekční stříkačka je připravená na okamžité použití.

Při používání ampulek nebo vícedávkových injekčních lahviček se doporučuje použít tuberkulinovou injekční stříkačku nebo ekvivalent, aby se tím zabezpečilo, že bude do injekční stříkačky natáhnut správný objem léku.

- s.c. injekční technika:

Injekce sodné soli enoxaparinu se má podávat pacientovi přednostně v ležící poloze hlubokou s.c. injekcí.

Pokud používáte předplněnou injekční stříkačku, před podáním injekce z ní neodstříkujte vzduchovou bublinu, aby se zabránilo ztrátám léku. Pokud je potřeba upravit množství léku, které se má podat, podle tělesné hmotnosti pacienta, použijte na dosažení požadovaného množství kalibrovanou injekční stříkačku a přebytečné množství zlikvidujte. Uvědomte si, že v některých případech není možné dosáhnout přesné dávky kvůli kalibraci dílků na injekční stříkačce, v tu chvíli je potřeba objem zaokrouhlit na nejbližší hodnotu.

Injekce se má podat do levé a pravé anterolaterální nebo posterolaterální části břišní stěny.

Celá délka jehly se zavede kolmo do kožního záhybu vytvořeného mezi palcem a ukazovákem. Kožní záhyb se nemá uvolnit do chvíle, kdy injekce je kompletně aplikována. Po podání injekce místo podání nemasírujte.

Poznámka pro předplněné injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem: bezpečnostní systém se aktivuje na konci injekce (viz pokyny v bodu 6.6)

Pokud si pacient bude subkutánní injekci aplikovat sám, je jej potřeba upozornit, aby si velice pozorně přečetl pokyny v příbalové informaci, která je součástí balení léku.

- i.v. (bolus) injekce (jen pro indikaci STEMI):

Při akutním STEMI se léčba začíná jednou i.v. bolusovou injekcí, za kterou ihned následuje s.c. injekce.

Při i.v. injekci se může použít buď vícedávková injekční lahvička nebo předplněná injekční stříkačka. Sodná sůl enoxaparinu se má podat do i.v. linky. Nemá se míchat ani podávat spolu s jinými léky. Na zabránění možností smíchání sodné soli enoxaparinu s jinými léky se musí vybraný intravenózní přístup před i po aplikaci sodné soli enoxaparinu promýt dostatečným množstvím solného roztoku nebo roztoku dextrózy na vyčištění přístupu pro lék. Sodná sůl enoxaparinu se může bezpečně podat spolu s normálním roztokem chloridu sodného (fyziologický roztok) (0,9%) nebo s 5% vodným roztokem dextrózy.

- Úvodní bolus 3 000 IU (30 mg)

Pro úvodní bolus 3000 IU (30 mg) podávaný pomocí kalibrované předplněné injekční stříkačky odstříknete nadbytečný objem, tak aby stříkačka obsahovala pouze 3000 IU (30 mg) sodné soli enoxaparinu. Dávku 3000 IU (30 mg) lze pak podat přímo do intravenózní linky.

- Pokud se u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci (PCI) uskutečnilo poslední s.c. podání sodné soli enoxaparinu více než 8 hodin před insuflací balónku

Pro pacienty léčené pro PCI se má podat dostatečný i.v. bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) a to tehdy, pokud byla sodná sůl enoxaparinu podána před více než 8 hodinami před insuflací balónku.

Pro zajištění přesného odměření malého objemu injekce se doporučuje naředit léčivý přípravek na 300 IU/ml (3 mg/ml).

K dosažení koncentrace 300 IU/ml (3 mg/ml) při použití předplněných injekčních stříkaček obsahujících 6000 IU (60 mg) sodnou sůl enoxaparinu se doporučuje použít infuzní vak o objemu 50 ml (např. použít fyziologický roztok (0,9%) nebo 5% vodný roztok dextrózy) následujícím způsobem: Stříkačkou odeberte z infuzního vaku 30 ml roztoku a tento odebraný roztok odstraňte. Celý obsah předplněné injekční stříkačky obsahující 6000 IU (60 mg) sodné soli enoxaparinu vstříknete do vaku ke zbývajícím 20 ml roztoku. Obsah vaku jemně promíchejte. Naberte požadovaný objem naředěného roztoku do stříkačky určené k podání roztoku do intravenózní linky.

Po ukončení ředění lze vypočítat potřebný objem, který má být podán v injekci, pomocí následujícího vzorce: [objem naředěného roztoku (ml) = hmotnost pacienta (kg) x 0,1] nebo podle níže uvedené tabulky. Doporučuje se provádět ředění roztoku bezprostředně před použitím

Objem roztoku, který má být po naředění podán do i.v. linky v koncentracii 300 IU (3 mg) /ml.

| Hmotnost | Požadovaná dávka 30 IU/kg<br>(0,3 mg/kg) | objem, který má být<br>podán po naředění na<br>konečnou koncentraci<br>300 IU (3 mg) / ml |      |
|----------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| [kg]     | IU                                       | [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    |

| <b>Hmotnost</b> | <b>Požadovaná dávka 30 IU/kg<br/>(0,3 mg/kg)</b> | <b>objem, který má být<br/>podán po naředění na<br/>konečnou koncentraci<br/>300 IU (3 mg) / ml</b> |             |
|-----------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>[kg]</b>     | <b>IU</b>                                        | <b>[mg]</b>                                                                                         | <b>[ml]</b> |
| 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          |

- Injekce do arteriální linky::

Injekce je podávána do arteriální linky dialyzačního obvodu pro prevenci tvorby trombu během hemodialýzy v mimotělním oběhu.

#### Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antikoagulancii

- *Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antagonisty vitamínu K (VKA)*

Je nutné zintenzivnit klinické monitorování a laboratorní testy [protrombinový čas vyjádřený jako International Normalized Ratio (INR)] s cílem sledovat účinek VKA.

Vzhledem k časovému interval, než VKA dosáhne svého maximálního účinku, léčba sodnou solí enoxaparinu musí pokračovat v konstantní dávce tak dlouho, dokud je to nutné pro udržení INR v požadovaném terapeutickém rozsahu v dané indikaci ve dvou po sobě jdoucích testech.

U pacientů léčených VKA je potřebné léčbu VKA ukončit a první dávku sodné soli enoxaparinu podat tehdy, když INR poklesne pod terapeutický rozsah.

- *Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a přímými perorálními antikoagulancii (DOAC)*

U pacientů, kteří dostávají v současnosti sodnou sůl enoxaparinu, je potřebné ukončit tuto léčbu a začít s užíváním DOAC od 0 do 2 hodin před časem určeným původně k podání další dávky sodné soli enoxaparinu, dávkování DOAC se má použít tak, jak je uvedeno v jeho SPC.

U pacientů, kteří užívají v současnosti DOAC, se má první dávka sodné soli enoxaparinu podat v čase, kdy se původně měla podat další dávka DOAC.

#### Podání při spinální/epidurální anestezii nebo lumbální punkci

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulancia v kontextu epidurální/spinální anestezie nebo lumbální punkce, musí být prováděno důsledné neurologické monitorování kvůli riziku neuraxiálních hematomů (viz bod 4.4)

##### *-Při dávkování použitým k prevenci*

Mezi poslední injekcí sodné soli enoxaparinu při profylaktickém dávkování a zavedením jehly nebo katetru se musí zachovat časový interval bez punkce nejméně 12h.

Při kontinuálních technikách se má zachovat podobný posun nejméně 12 hodin před odstraněním katetru.

Pro pacienty s clearance kreatininu [15 – 30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 24 hodin. Začít léčbu sodnou solí enoxaparinu v dávce 2 000 IU (20 mg) 2 hodiny před operací není kompatibilní s neuraxiální anestézií.

*-Při dávkách používaných k léčbě*

Mezi poslední injekcí sodné soli enoxaparinu při léčebných dávkách a zavedením jehly nebo katetru se musí zachovat časový interval bez punkce nejméně 24 hodin (viz bod 4.3).

Při kontinuálních technikách se má zachovat podobný posun nejméně 24 hodin před odstraněním katetru.

Pro pacienty s clearance kreatininu [15-30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 48 hodin.

Pacienti dostávající dávky dvakrát denně (t.j. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dvakrát denně nebo 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně) mají vynechat druhou dávku sodné soli enoxaparinu kvůli umožnění dostatečného časového posunu pro zavedení nebo odstranění katetru.

Hladina anti-Xa je v těchto časových bodech stále ještě detekovatelná a toto posunutí negarantuje, že se zabrání vytvoření neuraxiálního hematomu.

Stejně je potřeba zvážit posunutí času podle podání sodné soli enoxaparinu o nejméně 4 hodiny po spinální/epidurální punkci nebo po odstranění katetru. Tento časový posun musí vycházet z vyhodnocení poměru prospěch – riziko s ohledem na riziko trombózy i krvácení v kontextu léčby a rizikových faktorů konkrétního pacienta.

### 4.3 Kontraindikace

Sodná sůl enoxaparinu je kontraindikován u pacientů:

- hypersenzitivita na sodnou sůl enoxaparinu nebo jeho deriváty včetně ostatních nízkomolekulárních heparinů (LMWH) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- s anamnézou na heparinem indukovanou trombocytopenii (HIT) zprostředkovanou imunitou za posledních 100 dní nebo s přítomností cirkulujících protilátek (viz bod 4.4);
- s aktivním klinicky signifikantním krvácením a stavy s vysokým rizikem krvácení, včetně nedávné cévní mozkové příhody s krvácením, se žaludečními vředy, s přítomností maligního novotvaru s vysokým rizikem krvácení, nedávnou operací mozku, páteře nebo očí, se známým nebo podezřením na varixy jícnu, s arteriovenózními malformacemi, s vaskulárním aneurysmem nebo s velkými intraspinálními a intracerebrálními vaskulárními abnormalitami;
- při spinální nebo epidurální anestezii nebo lokálně-regionální anestezii, pokud se sodná sůl enoxaparinu použila v předcházejících 24 hodinách (viz. bod 4.4).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### • *Obecně:*

Nízkomolekulární hepariny (LMWH) nelze volně zaměňovat (jednotku za jednotku) se sodnou solí sodné soli enoxaparinu. Tyto léky se liší svým výrobním postupem, molekulární hmotností, specifickou anti Xa aktivitou a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkováním a klinickou účinností a bezpečností. Následkem toho mají rozdílnou farmakokinetiku a biologickou aktivitu (například antitrombinové aktivitu, interakci s trombocyty). Je třeba proto zvláště věnovat pozornost návodu k použití pro každý přípravek.

#### • *Anamnéza HIT (>100 dní)*

Používání sodné soli enoxaparinu u pacientů s anamnézou imunitou zprostředkované HIT za posledních 100 dní nebo při přítomnosti cirkulujících protilátek je kontraindikováno (viz bod 4.3). Cirkulující protilátky mohou přetrvávat několik let.

U pacientů s anamnézou (>100 dní) heparinem indukované trombocytopenie bez přítomnosti cirkulujících protilátek se má sodná sůl enoxaparinu používat s mimořádnou opatrností. V takovémto případě je možné rozhodnout o použití sodné soli enoxaparinu jen po pečlivém vyhodnocení poměru

přínosu a rizika a po zvážení možnosti neheparinové alternativní léčby (např. danaparoid sodný alebo lepirudin).

- *Monitorování počtu trombocytů*

I u nízkomolekulárních heparinů existuje riziko trombocytopenie vyvolané protilátkami indukovanými heparinem. Pokud dojde k trombocytopenii, vyskytne se obvykle mezi 5. a 21. dnem po zahájení léčby sodnou solí enoxaparinu.

Riziko HIT je vyšší u pacientů po operaci a nejvíce po operaci srdce a u onkologických pacientů.

Proto se doporučuje změřit počet trombocytů na začátku léčby sodnou solí enoxaparinu a potom měřit pravidelně v průběhu léčby.

Pokud existují klinické příznaky připomínající HIT (nová epizoda arteriálního a/nebo venózního tromboembolizmu, bolestivé kožní léze v místě injekce, alergické nebo anafylaktické reakce na léčbu), je potřeba změřit počet trombocytů. Pacienti musí být informováni, že takové příznaky se mohou objevit a v takovém případě musí informovat svého lékaře.

V praxi, pokud se potvrdí signifikantní pokles počtu trombocytů (30 až 50% z výchozí hodnoty), léčba sodnou solí enoxaparinu se musí okamžitě ukončit a pacient musí přejít na jinou, alternativní neheparinovou antikoagulační léčbu.

- *Krvácení*

Stejně jako při jiných antikoagulanciích, ve kterémkoliv místě se může vyskytnout krvácení. Pokud se vyskytne, je nutné vyšetřit původ krvácení a začít vhodnou léčbu. Stejně jako při jiné antikoagulační léčbě, sodná sůl enoxaparinu se má použít s opatrností při stavech se zvýšeným potenciálem krvácení, jako je například:

- Porucha hemostázy,
- peptický vřed v anamnéze,
- nedávno prodělaná ischemická cévní mozková příhoda,
- těžká arteriální hypertenze,
- nedávná diabetická retinopatie,
- neurologický nebo oftalmologický chirurgický výkon,
- souběžně podávané léky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.5).

- *Laboratorní vyšetření*

Při podávání v dávkách za účelem profylaxie venózní tromboembolie neovlivňuje sodná sůl enoxaparinu signifikantně čas krvácivosti ani ostatní komplexní koagulační testy, nemá vliv na agregaci trombocytů ani neovlivňuje významně vazbu fibrinogenu na trombocyty.

Při použití vyšších dávek se může vyskytnout prodloužení aktivovaného parciálního trombolplastinového času (APTT) či aktivovaného času koagulace (ACT). Toto prodloužení a zvýšený antitrombotický účinek však nejsou v lineárním vztahu a proto nejsou vhodné k monitoraci aktivity sodné soli enoxaparinu.

- *Spinální/epidurální anestezie nebo lumbální punkce*

Spinální/epidurální anestezie se nesmí dělat v průběhu 24 hodin od podání sodné soli enoxaparinu v terapeutických dávkách (viz bod 4.3).

Při souběžném použití sodné soli enoxaparinu a spinální/epidurální anestezie nebo spinální punkci byly hlášeny případy neuroaxiálních hematomů, které vedly k dlouhodobému nebo trvalému ochrnutí. Tyto případy jsou výjimečné při dávce 4 000 anti-Xa IU (40 mg) subkutánně 1 x denně či nižší. Riziko může být vyšší při podávání vyšších dávek sodné soli enoxaparinu, při užití pooperačních epidurálních katetrů nebo při současném podávání přípravků ovlivňujících hemostázu, jako jsou NSAID, opakovaných epidurálních/spinálních punkcích nebo u pacientů s anamnézou spinálních operací nebo se spinální deformitou.

Při souběžném použití sodné soli enoxaparinu a epidurální/spinální anestezii nebo analgezií nebo spinální punkci, je potřebné vzít v úvahu farmakokinetický profil sodné soli enoxaparinu (viz bod 5.2). Zavedení a odstranění katetru nebo lumbální punkce je nejvhodnější provést v době, kdy je

antikoagulační aktivita sodné soli enoxaparinu nízká, přesné načasování pro dosažení dostatečně nízké antikoagulační aktivity u konkrétního pacienta však není známo. U pacientů s clearance kreatininu [15 až 30 ml/min] je potřebné zvažovat i další okolnosti, protože eliminace sodné soli enoxaparinu trvá déle (viz bod 4.2).

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulancia v kontextu epidurální/spinální anestezie nebo analgezice, lumbální punkce, musí být prováděno časté monitorování, aby se zaznamenaly veškeré známky a příznaky neurologické poruchy, jako například bolesti zad v bederní oblasti páteře, senzorické a motorické poruchy (znecitlivění nebo slabost dolních končetin), porucha funkce střeva nebo močového měchýře. Pacienty je třeba poučit, aby ihned informovali svého lékaře, pokud zaznamenají některé z výše zmíněných znaků a příznaků. V případě podezření na příznaky hematomu v míšním kanálu je nutno provést urgentní diagnostiku a zahájit léčbu včetně provedení míšní dekomprese, i přesto, že tato léčba nemusí zabránit nebo zvrátit neurologické následky.

- *Nekróza kůže / kožní vaskulitida*

Při LMWH byla hlášena nekróza kůže a kožní vaskulitida, v takových případech je třeba okamžitě léčbu ukončit.

- *Perkutánní koronární revaskularizace*

Pro zmírnění rizika krvácení hrozícího po vyjmutí cévního zavaděče po katetrizaci prováděné během léčby nestabilní anginy pectoris, non-Q (NSTEMI) infarktu myokardu a akutního infarktu myokardu s ST elevací (STEMI), důsledně dodržujte doporučené intervaly mezi dávkami sodné soli enoxaparinu. Je to důležité k dosažení hemostázy v místě punkce po PCI. V případě použití uzavírajícího zařízení může být sheat odstraněn okamžitě. Pokud je použita manuální kompresní metoda, sheat by měl být odstraněn za 6 hodin po posledním i.v./s.c. podání sodné soli enoxaparinu. Pokud by měla léčba sodnou solí enoxaparinu pokračovat, další dávka by neměla být podána dříve než 6 až 8 hodin po odstranění sheatu. V místě výkonu mají být sledovány známky krvácení či vytváření hematomu.

- *Akutní infekční endokarditida*

U pacientů s akutní infekční endokarditidou se používání heparinu obvykle nedoporučuje kvůli riziku krvácení do mozku. Pokud se jeho použití považuje za absolutně nevyhnutelné, rozhodnutí je třeba udělat jen po pečlivém individuálním posouzení poměru přínosu a rizika.

- *Umělá srdeční mechanická chlopně*

Používání sodné soli enoxaparinu u pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní za účelem tromboprofylaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. U pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým byla podávána sodná sůl enoxaparinu za účelem tromboprofylaxe, se zaznamenaly ojedinělé případy trombózy umělé srdeční chlopně. Nejasné okolnosti, včetně základního onemocnění a nedostatečných klinických údajů, omezují zhodnocení těchto případů. Některé z těchto případů byly těhotné ženy, u kterých trombóza způsobila smrt matky i plodu.

- *Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní*

Používání sodné soli enoxaparinu u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní za účelem tromboprofylaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. V klinické studii s těhotnými ženami s umělou mechanickou chlopní, kde se podávala sodná sůl enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně za účelem snížení rizika tromboembolie, došlo ve 2 z 8 žen k tvorbě krevních sraženin, kteréablokovaly chlopně a způsobily smrt matky a plodu. Po uvedení léku na trh se u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým se podával profylakticky sodnou sůl enoxaparinu, zaznamenaly ojedinělé případy trombózy chlopně. Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní mohou být vystaveny vyššímu riziku tromboembolie.

- *Starší pacienti*

Při podávání profylaktických dávek se nepozorovala zvýšená tendence ke krvácení.

Starší pacienti (hlavně 80 a více let) mohou být při podávání terapeutických dávek sodné soli enoxaparinu vystaveni vyššímu riziku komplikací s krvácením. Doporučuje se proto pečlivě klinické

sledování a u pacientů starších 75 let léčených na STEMI je možné zvážit snížení dávky (viz body 4.2 a 5.2).

- *Porucha funkce ledvin*

Pacienti s poruchou funkce ledvin jsou vystaveni vyššímu účinku sodné soli enoxaparinu, čímž se zvyšuje riziko krvácení. U těchto pacientů se doporučuje pečlivé klinické monitorování a mohlo by se zvážit i biologické monitorování měřením anti-Xa aktivity (viz body 4.2 a 5.2). Sodná sůl enoxaparinu se nedoporučuje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu <15 ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během dialýzy.

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-30 ml/min) jsou vystaveni výrazně vyššímu účinku sodné soli enoxaparinu, proto se doporučuje úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimů (viz bod 4.2).

Pacientům se středně závažnou (clearance kreatininu 30-50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min) poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku.

- *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater je potřebná opatrnost při používání sodné soli enoxaparinu, a to kvůli zvýšenému potenciálu krvácení. Úprava dávky na základě monitorování hladiny anti-Xa není spolehlivá u pacientů s cirhózou jater a nedoporučuje se (viz bod 5.2).

- *Nízká hmotnost*

Pacienti s nízkou hmotností (ženy < 45 kg, muži < 57 kg) jsou při podávání profylaktických dávek sodné soli enoxaparinu (neupravených podle hmotnosti pacienta) vystaveni vyššímu účinku léku, to může vést k vyššímu riziku krvácení. Proto se doporučuje pečlivé sledování takových pacientů (viz bod 5.2).

- *Obézní pacienti*

Obézní pacienti mají vyšší riziko tromboembolizmu. Bezpečnost a účinnost profylaktických dávek u obézních pacientů (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) nebyla úplně stanovena a neexistuje konsenzus, pokud jde o úpravu dávek. U těchto pacientů je potřeba pečlivě sledovat projevy a příznaky tromboembolizmu.

- *Hyperkalemie*

Hepariny mohou potlačit sekreci aldosteronu v nadledvinách, což způsobuje hyperkalemii (viz bod 4.8), zejména u pacientů s diabetem mellitus, chronickým selháním ledvin, preexistující metabolickou acidózou, pacientů užívajících léky, o kterých víme, že zvyšují hladinu draslíku (viz bod 4.5). Je potřeba pravidelně monitorovat plazmatickou hladinu draslíku, zejména u rizikových pacientů.

- *Sledovatelnost léku*

Nízkomolekulární hepariny (LMWHs) jsou biologická léčiva. Zdravotnickým pracovníkem se doporučuje zaznamenat obchodní název, číslo šarže podaného léku do zdravotního záznamu pacienta s cílem zlepšit sledovatelnost LMWH.

#### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tzn. je prakticky „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Nedoporučované lékové kombinace

- *Léky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.4)*

Před začátkem terapie sodnou solí enoxaparinu se doporučuje přerušit léčbu některými léky ovlivňujícími hemostázu, pokud nejsou striktně indikované. Pokud je kombinované použití indikované, je nezbytné při používání sodné soli enoxaparinu pečlivě příslušné klinické a laboratorní monitorování. K takovým léčivům patří:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně ketorolaku,
- jiná trombolytika (např. altepláza, retepláza, streptokináza, tenektepláza, urokináza) a antikoagulancia (viz bod 4.2).

#### Lékové kombinace vyžadující opatrnost

S opatrností je možné souběžně se sodnou solí enoxaparinu podávat tyto léky:

- *Jiné léky ovlivňující hemostázu, jako jsou:*
  - inhibitory agregace trombocytů včetně kyseliny acetylsalicylové používané jako antiagregační lék (v dávce na kardioprotekci), klopido-grel, tiklopidin a antagonisty glykoproteinu IIb/IIIa indikované při akutním koronárním syndromu, kvůli riziku krvácení,
  - dextran 40,
  - systémové glukokortikoidy.
- *Léky zvyšující hladinu draslíku*

léky zvyšující sérovou hladinu draslíku se mohou požívat souběžně se sodnou solí enoxaparinu při pečlivém klinickém a laboratorním monitorování (viz body 4.4 a 4.8).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

U lidí nejsou důkazy o průchodu sodné soli enoxaparinu placentární bariérou v druhém a třetím trimestru těhotenství. O prvním trimestru nejsou k dispozici žádné informace.

Studie na zvířatech neprokázaly známky fetotoxicity a teratogenity (viz bod 5.3). Zároveň také ukázaly, že přechod sodné soli enoxaparinu přes placentu je minimální.

Sodnou sůl enoxaparinu je možné používat během těhotenství jen, pokud lékař potvrdí jednoznačnou nezbytnost jeho použití.

Ženy, které dostávají sodnou sůl enoxaparinu během těhotenství, je potřeba pečlivě monitorovat, pokud jde o projevy krvácení nebo výrazné antikoagulace a upozornit je na riziko krvácení. Podle celkových údajů u těhotných žen neexistuje důkaz zvýšeného rizika krvácení, trombocytopenie nebo osteoporózy v porovnání s rizikem pozorovaným u žen, které nejsou těhotné, kromě rizika, které bylo pozorováno u těhotných žen s umělou srdeční chlopní (viz bod 4.4).

Pokud se plánuje epidurální anestezie, doporučuje se nejdříve ukončit léčbu sodnou solí enoxaparinu (viz bod 4.4).

#### Kojení

Není známo, zda se nezměněná sodná sůl enoxaparinu vylučuje do lidského mateřského mléka. U potkanů během kojení je hladina sodné soli enoxaparinu nebo metabolitů v mléku velmi nízká. Perorální absorpce sodné soli enoxaparinu je nepravděpodobná. Thorinane se může používat během kojení.

#### Fertilita

Neexistují klinické údaje související s enoxapariem sodným týkající se fertility. Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Sodná sůl enoxaparinu nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhr bezpečnostního profilu

Sodná sůl enoxaparinu byl hodnocen u více než 15 000 pacientů, kteří ho dostávali v klinických studiích. Studie zahrnovaly: 1776 případů profylaxe hluboké žilní trombózy po ortopedické nebo břišní operaci u pacientů s rizikem tromboembolických komplikací, 1169 případů profylaxe hluboké žilní trombózy u akutních pacientů se závažně omezenou mobilitou, 559 případů léčby hluboké žilní trombózy s pulmonární embolií nebo bez plicní embolie, 1578 případů léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu a 10176 případů léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI).

Režim podávání sodné soli enoxaparinu v těchto klinických studiích byl různý v závislosti na indikacích. Dávka sodné soli enoxaparinu v profylaxi hluboké žilní trombózy po operaci nebo u akutních pacientů se závažným omezením mobility byla 4 000 IU (40 mg) subkutánně jednou denně. V léčbě hluboké žilní trombózy (deep vein thrombosis, zkr. DVT) s pulmonární embolií (zkr. PE) nebo bez plicní embolie, dostávali pacienti buď dávku 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánně každých 12 hodin, nebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutánně jednou denně. V klinických studiích léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu byly podávány dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánně každých 12 hodin a v klinické studii léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI) byl dávkovací režim sodné soli enoxaparinu bolus 3 000 IU (30 mg) intravenózně a následně 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánně každých 12 hodin.

V klinických studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky krvácení, trombocytopenie a trombóza (viz bod 4.4 a „Výpis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

#### Seznam nežádoucích účinků

Další nežádoucí účinky pozorované v těchto klinických studiích a které byly hlášené po uvedení léku na trh (\* znamená reakce ze zkušenosti po uvedení léku na trh) jsou podrobněji uvedeny níže. Četnost výskytu je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každého orgánového systému jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

#### *Poruchy krve a lymfatického systému*

- časté: krvácení, hemoragická anémie\*, trombocytopenie, trombocytóza
- vzácné: eozinofilie\*
- vzácné: případy imunoalergické trombocytopenie s trombózou, u některých byla trombóza komplikovaná orgánovým infarktem nebo ischemií končetiny (viz bod 4.4).

#### *Poruchy imunitního systému*

- časté: alergická reakce
- vzácné: anafylaktické reakce včetně šoku\*

#### *Poruchy nervového systému*

- časté: bolesti hlavy\*

#### *Poruchy cév*

- vzácné: spinální hematom\* (nebo neuraxiální hematom). Tyto reakce mají za následek různé stupně neurologického poškození včetně dlouhodobé nebo permanentní paralýzy (viz bod 4.4)

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

- velmi časté: zvýšení jaterních enzymů (zejména transamináz  $> 3$ -násobek horní hranice normálu)
- méně časté: hepatocelulární poškození jater\*,
- vzácné: cholestatické poškození jater\*

#### *Poruchy kůže a podkoží*

- časté: kopřivka, pruritus, erytém
- méně časté: bulózní dermatitida
- vzácné: alopecie\*

- vzácné: kožní vaskulitida\*, kožní nekróza\* obvykle se vyskytuje v místě vpichu injekce (předchází jí obvykle purpura nebo erytematózní plaky, infiltrované a bolestivé).  
Uzlíky (zatvrdliny) v místě injekce (zánětlivé uzlíky, které nebyly cystickým obalem enoxaparinu).  
Vymizí v průběhu několika dní a není třeba přerušovat léčbu.

#### *Poruchy kosterní a svalové soustavy a pojivové tkáně*

- vzácné: osteoporóza\* po dlouhodobé léčbě (více než 3 měsíce).

#### *Celkové poruchy a reakce v místě podání*

- časté: hematoma v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce, jiné reakce v místě vpichu injekce (jako je edém, krvácení, hypersenzitivita, zánět, zhrubnutí, bolest nebo reakce)
- méně časté: lokální podráždění, kožní nekróza v místě vpichu injekce

#### *Laboratorní a funkční vyšetření*

- vzácné: hyperkalemie\*(viz body 4.4 a 4.5)

#### Výpis vybraných nežádoucích reakcí

##### *Krvácení*

Zahrnovalo velké krvácení, hlášené nejvýše u 4,2 % pacientů (chirurgičtí pacienti). Některé z těchto případů byly fatální. Krvácivé komplikace byly považovány za velké, (1) pokud krvácení zapříčinilo významnou klinickou příhodu, nebo (2) pokud bylo provázeno poklesem hemoglobinu o  $\geq 2$  g/dl nebo transfuzí 2 nebo více jednotek krevních produktů. Retroperitoneální a intrakraniální krvácení bylo vždy považováno za velké.

Podobně jako při podávání jiných antikoagulancií, se může v přítomnosti přidružených rizikových faktorů jako jsou organická poškození s tendencí ke krvácení invazivní zákroky nebo používání léků ovlivňujících hemostázu, vyskytnout krvácení (viz bod 4.4 a 4.5).

| Třídy<br>orgánových<br>systémů               | Profylaxe<br>u chirurgických<br>pacientů                                                                                | Profylaxe<br>u<br>nechirurgick<br>ých pacientů | Léčba pacientů<br>s DVT s nebo bez<br>PE                                                                                                                                | Léčba pacientů<br>s nestabilní<br>anginou a non-Q<br>MI                                                           | Léčba pacientů<br>s akutním<br>STEMI                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krve<br>a<br>lymfatického<br>systému | <b>Velmi časté:</b><br><b>krvácení<sup>a</sup></b><br><br><b>Vzácné:</b><br><b>retroperitoneální</b><br><b>krvácení</b> | <b>Časté:</b><br><b>krvácení<sup>a</sup></b>   | <b>Velmi časté:</b><br><b>krvácení<sup>a</sup></b><br><br><b>Méně časté:</b><br><b>intrakraniální</b><br><b>krvácení</b><br><b>retroperitoneální</b><br><b>krvácení</b> | <b>Časté:</b><br><b>krvácení<sup>a</sup></b><br><br><b>Vzácné:</b><br><b>retroperitoneální</b><br><b>krvácení</b> | <b>Časté:</b><br><b>krvácení<sup>a</sup></b><br><br><b>Méně časté:</b><br><b>intrakraniální</b><br><b>krvácení</b><br><b>retroperitoneá</b><br><b>lní krvácení</b> |

<sup>a</sup>: jako je hematoma, ekchymóza jinde než v místě vpichu, hematoma v místě vpichu, hematurie, epistaxe a gastrointestinální krvácení

#### *Trombocytopenie a trombocytóza*

| Třídy<br>orgánových<br>systémů<br>MedDRA | Profylaxe<br>u chirurgických<br>pacientů | Profylaxe<br>u<br>nechirurgických<br>pacientů | Léčba pacientů<br>s DVT s nebo<br>bez PE | Léčba pacientů<br>s nestabilní<br>anginou a non-Q<br>MI | Léčba pacientů<br>s akutním<br>STEMI |
|------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------|

|                                           |                                                                                         |                                       |                                                                                         |                                       |                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krve<br>a lymfatického<br>systému | Velmi časté:<br><b>trombocytóza<sup>β</sup></b><br><br>Časté:<br><b>trombocytopenie</b> | Méně časté:<br><b>trombocytopenie</b> | Velmi časté:<br><b>trombocytóza<sup>β</sup></b><br><br>Časté:<br><b>trombocytopenie</b> | Méně časté:<br><b>trombocytopenie</b> | Časté:<br><b>trombocytóza<sup>β</sup></b><br><b>trombocytopenie</b><br><br>Velmi vzácné:<br><b>imunoalergická<br/>trombocytopenie</b> |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>β</sup>: vzestup krevních destiček > 400 x 10<sup>9</sup>/l

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost sodné soli enoxaparinu u dětí nebyla stanovena (viz bod 4.2).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

### 4.9 Předávkování

#### Známky a příznaky

Náhodné předávkování sodnou solí enoxaparinu po intravenózním, mimotělním či subkutánním podání může vést ke krvácivým komplikacím. Po perorálním podání, dokonce i vysokých dávek, není pravděpodobné, že by se sodná sůl enoxaparinu absorbovala.

#### Léčba

Antikoagulační efekt může být z velké části neutralizován pomalým intravenózním podáním protaminu. Dávka protaminu závisí na podané dávce sodné soli enoxaparinu, přičemž 1 mg protaminu neutralizuje antikoagulační účinek 100 anti-Xa IU (1 mg) sodné soli enoxaparinu, pokud byla sodná sůl enoxaparinu podána během 8 předchozích hodin. Jestliže byla sodná sůl enoxaparinu podána před více než 8 hodinami nebo je nutná druhá dávka protaminu, aplikuje se infuze 0,5 mg protaminu na 100 anti-Xa IU (1 mg) sodné soli enoxaparinu (viz informace pro užití pro protaminové soli). Po uplynutí 12 hodin od injekce sodné soli enoxaparinu se už podání protaminu nedoporučuje. Nicméně ani vysokými dávkami protaminu není nikdy úplně neutralizován anti-Xa účinek sodné soli enoxaparinu (maximálně kolem 60 %) (viz Souhrn charakteristických vlastností solí protaminu).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, hepariny. ATC kód: B01AB05

Thorinane je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky

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

#### Farmakodynamické účinky

Sodná sůl enoxaparinu je nízkomolekulární heparin, který má střední molekulární hmotnost přibližně 4500 daltonů, ve kterém jsou odděleny antitrombotické a antikoagulační aktivity standardního heparinu. Léčivo je sodná sůl.

Je charakterizován vysokou anti-Xa aktivitou (přibližně 100 IU/mg) a nízkou anti-IIa nebo antitrombinovou aktivitou (přibližně 28 IU/mg) s poměrem 3,6. Tyto antikoagulační aktivity jsou zprostředkovány antitrombinem III (ATIII), což u lidí vede k antitrombotickým účinkům.

Kromě anti-Xa/IIa aktivity byly u zdravých subjektů, pacientů i neklinických modelů zjištěny další antikoagulační a antiflogistické vlastnosti sodné soli enoxaparinu. Tyto vlastnosti zahrnují ATIII-dependentní inhibici jiných koagulačních faktorů jako je faktor VIIa, indukci uvolňování endogenního inhibitora cesty tkáňového faktoru (TFPI, Tissue Factor Pathway Inhibitor) a snížené uvolňování von Willebrandova faktoru (vWF) z vaskulárního endotelu do krevního oběhu. Je známo, že tyto faktory přispívají k celkovému antitrombotickému účinku sodné soli enoxaparinu.

V profylaktických dávkách neovlivňuje signifikantně aPTT. Když se používá s kurativním záměrem, aPTT se může prodloužit o 1,5-2,2-násobek konkrétního času při maximu účinku.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Prevence venózní tromboembolické choroby spojená s operací

- Prodloužená profylaxe VTE po ortopedické operaci

Ve dvojité zaslepené studii prodloužené profylaxe pacientů podrobujících se operaci s náhradou kyčelního kloubu, 179 pacientů, kteří nebyli léčeni na venózní tromboembolickou chorobu, dostávalo během hospitalizace na začátku subkutánně 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu, po vyčerpání předepsané délky léčby (post-discharge regimen) byli randomizováni do dvou režimů, buď 4 000 IU (40 mg) (n=90) jednou denně subkutánně, anebo placebo (n=89) na 3 týdny. Výskyt DVT během prodloužené profylaxe byl statisticky významně nižší ve skupině se sodnou solí enoxaparinu ve srovnání s placebem, nebyla hlášena žádná PE. Nevyskytlo se žádné krvácení.

Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

|                                                       | <b>sodná sůl enoxaparinu<br/>4 000 IU (40 mg)<br/>jednou denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>placebo<br/>jednou denně s.c.<br/>n (%)</b> |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Všichni pacienti léčeni prodlouženou profylaxí</b> | 90 (100)                                                                          | 89 (100)                                       |
| <b>celkové VTE</b>                                    | 6 (6,6)                                                                           | 18 (20,2)                                      |
| celkové DVT (%)                                       | 6 (6,6)*                                                                          | 18 (20,2)                                      |
| proximální DVT (%)                                    | 5 (5,6) <sup>#</sup>                                                              | 7 (8,8)                                        |
| *p hodnota oproti placebu =0,008                      |                                                                                   |                                                |
| <sup>#</sup> p hodnota oproti placebu =0,537          |                                                                                   |                                                |

V druhé dvojité zaslepené studii bylo 262 pacientů bez VTE onemocnění, kteří se podrobili operaci s náhradou kyčelního kloubu, léčeni během hospitalizace na začátku sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) s.c., po vyčerpání předepsané délky léčby (post-discharge regimen) byli léčeni sodnou solí 4 000 IU (40 mg) (n=131) jednou denně s.c. nebo placebem (n=131) po dobu tří týdnů. Podobně jako v první studii byl výskyt VTE během prodloužené profylaxe statisticky významně nižší ve skupině se sodnou solí enoxaparinu v porovnání s placebem, a to i pro VTE celkové (sodná sůl enoxaparinu 21 [16%] oproti placebu 45 [34,4%]; p=0,001) i pro DVT (sodná sůl enoxaparinu 8 [6,1%] oproti placebu 28 [21,4%]; p<0,001). Pokud jde o velké krvácení, nezjistil se žádný rozdíl mezi skupinami se sodnou solí enoxaparinu a placebem.

- Prodloužená profylaxe DVT po onkologické operaci

Dvojité zaslepená, multicentrická klinická studie porovnávala bezpečnost a účinnost čtyřtýdenního a jednotýdenního režimu profylaktického podávání sodné soli enoxaparinu u 332 pacientů, kteří se podrobili elektivní operaci z důvodu nádoru v břišní nebo pánevní oblasti. Pacienti dostávali sodnou sůl enoxaparinu (4 000 IU (40 mg) s.c.) denně po dobu 6 až 10 dní a byli náhodně zařazeni k léčbě sodnou solí enoxaparinu nebo placebem pro dalších 21 dní. Bilaterální venografie se provedla mezi 25. a 31. dnem nebo i dříve, pokud se vyskytly příznaky venózního tromboembolismu. Pacienti byli

poté 3 měsíce sledování. Profylaxe sodnou solí enoxaparinu během 4 týdnů po operaci z důvodu rakoviny v břišní nebo pánevní oblasti statisticky výrazně snížila výskyt venograficky prokázané trombozy v porovnání s profylaxí sodnou solí enoxaparinu během jednoho týdne. Poměr venózního tromboembolismu na konci zaslepené fáze studie byl 12,0 % (n=20) ve skupině placebo a 4,8 % (n=8) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu;  $p=0,02$ . Tento rozdíl přetrvával tři měsíce [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9),  $p=0,01$ ]. Pokud jde o poměr krvácení nebo jiných komplikací během zaslepené nebo sledovací fáze, nebyly žádné rozdíly.

*Prevence venózní tromboembolické choroby u interních pacientů s akutním onemocněním, kde se očekává omezení mobility*

Ve dvojité zaslepené, multicentrické studii s paralelními skupinami se porovnávala sodná sůl enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) nebo 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. s placebem v prevenci DVT u interních pacientů s těžkým omezením mobility během akutního omezení (definovaného jako vzdálenost chůze <10 metrů za  $\leq 3$  dny). Tato studie shrnovala pacienty se srdečním selháním (NYHA třída III nebo IV); akutním respiračním selháním nebo komplikovanou chronickou respirační insuficiencí a akutní infekcí nebo akutním revmatem; pokud je to spojeno alespoň s jedním VTE rizikovým faktorem (věk  $\geq 75$  let, rakovina, předcházející VTE, obezita, cévní varixy, hormonální léčba a chronické srdeční nebo respirační selhání).

Celkově bylo ve studii zařazeno 1102 pacientů a 1073 pacientů bylo léčených. Léčba pokračovala po dobu 6 až 14 dní (průměrné trvání léčby 7 dní). Při podávání dávky 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. sodná sůl enoxaparinu statisticky významně snížila výskyt VTE v porovnání s placebem. Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

|                                                                                                | <b>sodná sůl<br/>enoxaparinu<br/>2 000 IU (20 mg)<br/>jednou denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>sodná sůl<br/>enoxaparinu<br/>4 000 IU (40 mg)<br/>jednou denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>placebo<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>všichni léčení interní<br/>pacienti během akutního<br/>onemocnění</b>                       | 287 (100)                                                                             | 291(100)                                                                              | 288 (100)                |
| <b>celkové VTE (%)</b>                                                                         | 43 (15,0)                                                                             | 16 (5,5)*                                                                             | 43 (14,9)                |
| celkové DVT (%)                                                                                | 43 (15,0)                                                                             | 16 (5,5)                                                                              | 40 (13,9)                |
| proximální DVT (%)                                                                             | 13 (4,5)                                                                              | 5 (1,7)                                                                               | 14 (4,9)                 |
| VTE = venózní tromboembolické události, které zahrnovaly DVT, PE a smrt z důvodu tromboembolie |                                                                                       |                                                                                       |                          |
| * p hodnota oproti placebu = 0,0002                                                            |                                                                                       |                                                                                       |                          |

Přibližně 3 měsíce po zařazení zůstával výskyt VTE statisticky významně nižší ve skupině léčené sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) v porovnání se skupinou léčených placebem. Výskyt krvácení celkově byl 8,6 % a výskyt velkého krvácení 1,1 % ve skupině placebo, 11,7 % a 0,3 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) a 12,6 % a 1,7 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg).

*Léčba hluboké žilní trombozy s pulmonární embolií nebo bez ní*

V multicentrické studii s paralelními skupinami bylo 900 pacientů s akutní DVT dolní končetiny a s pulmonární embolií nebo bez ní randomizováno na hospitalizovanou léčbu buď (i) sodnou solí enoxaparinu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c., (ii) sodnou solí enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin s.c. nebo (iii) i.v. bolusem heparinu (5 000 IU), po kterém následovala kontinuální infuze (podávaná s cílem dosáhnout aPTT 55 až 85 sekund. Celkově bylo ve studii randomizováno 900 pacientů a všichni byli léčeni. Všichni pacienti dostávali i léčbu warfarinem sodným (dávka byla upravena podle protrombinového času s cílem dosáhnout INR 2,0 až 3,0) se začátkem v průběhu 72 hodin od začátku léčby sodnou solí enoxaparinu nebo standardní léčby

heparinem a pokračování během 90 dní. Sodná sůl enoxaparínu nebo standardní léčba heparinem se podávala minimálně 5 dní, do dosažení hodnoty INR warfarínu sodného. Oba režimy se sodnou solí enoxaparínu byly rovnocenné jako standardní heparinová léčba, pokud jde o snížení rizika recurence venózního tromboembolizmu (DVT a/nebo PE). Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

|                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>sodná sůl<br/>enoxaparínu<br/>150 IU/kg<br/>(1,5 mg/kg) jednou<br/>denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>sodná sůl<br/>enoxaparínu<br/>100 IU/kg<br/>(1 mg/kg) dvakrát<br/>denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>heparin<br/>aPTT upravovaný<br/>i.v. léčbou<br/>n (%)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>všichni léčeni<br/>pacienti s DVT s PE<br/>nebo bez něj</b>                                                                                                                                                                                                              | 298 (100)                                                                                      | 312 (100)                                                                                     | 290 (100)                                                    |
| <b>celkovo VTE (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                      | 13 (4,4)*                                                                                      | 9 (2,9)*                                                                                      | 12 (4,1)                                                     |
| • jen DVT (%)                                                                                                                                                                                                                                                               | 11 (3,7)                                                                                       | 7 (2,2)                                                                                       | 8 (2,8)                                                      |
| • proximální DVT<br>(%)                                                                                                                                                                                                                                                     | 9 (3,0)                                                                                        | 6 (1,9)                                                                                       | 7 (2,4)                                                      |
| • PE (%)                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2 (0,7)                                                                                        | 2 (0,6)                                                                                       | 4 (1,4)                                                      |
| VTE = venózní tromboembolická událost (DVT a/nebo PE)<br>*interval spolehlivosti 95% pro rozdíly v léčbě celkové VTE byly:<br>- sodná sůl enoxaparínu jednou denně oproti heparínu (-3,0 až 3,5)<br>- sodná sůl enoxaparínu každých 12 hodin oproti heparínu (-4,2 až 1,7). |                                                                                                |                                                                                               |                                                              |

Velké krvácení bylo 1,7 % ve skupině se sodnou solí enoxaparínu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c., 1,3 % ve skupině se sodnou solí enoxaparínu 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně a 2,1 % ve skupině s heparinem.

#### *Léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST*

V rozsáhlé multicentrické studii bylo zařazeno 3 171 pacientů v akutní fázi nestabilní anginy pectoris nebo non-Q infarktu myokardu, byli randomizováni do dvou skupin tak, že pacienti v jedné skupině dostávali spolu s kyselinou acetylsalicylovou (100 až 325 mg jednou denně) buď s.c. injekci sodné soli enoxaparínu v dávce 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin nebo i.v. nefrakcionovaný heparin upravený podle aPTT. Pacienti museli být hospitalizováni minimálně 2 dny a maximálně 8 dní, až do klinické stabilizace, revaskularizační procedury nebo propuštění z nemocnice. Pacienti museli být sledováni po dobu 30 dní. Sodná sůl enoxaparínu v porovnání s heparinem statisticky významně snížil kombinovaný výskyt anginy pectoris, infarktu myokardu a smrti s poklesem 19,8 až 16,6 % (redukce relativního rizika 16,2 %) v den 14. Tato redukce v kombinovaném výskytu přetrvávala po 30 dnech (od 23,3 do 19,8 %; redukce relativního rizika 15 %).

Pokud jde o velké krvácení, nebyly zjištěny žádné rozdíly, i přes to, že v krvácení v místě vpichu subkutánní injekce bylo častější.

#### *Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST-segmentu*

V rozsáhlé multicentrické studii bylo 20 479 pacientů se STEMI vhodných na fibrinolytickou léčbu randomizovaných do dvou skupin; v jedné skupině dostali sodnou sůl enoxaparínu jako jednu bolusovou i.v. dávku 3000 IU (30 mg) plus subkutánní injekci sodné soli enoxaparínu v dávce 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a následně každých 12 hodin subkutánní injekci sodné soli enoxaparínu v dávce 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a ve druhé skupině dostávali intravenózně nefrakcionovaný heparin upravený podle aPTT po dobu 48 hodin. Všichni pacienti byli také léčeni kyselinou acetylsalicylovou po dobu minimálně 30 dní. Strategie dávkování sodné soli enoxaparínu byla přizpůsobena pro pacienty se závažně zhoršenou funkcí ledvin a u starších pacientů ve věku nad 75 let. Subkutánní injekce sodné

solí enoxaparinu se podávaly do té doby, než byl pacient propuštěn z nemocnice nebo po dobu maximálně 8 dní (podle toho, k čemu došlo dříve).

4716 pacientů se podrobilo perkutánní koronární intervenci, přičemž dostávali antitrombotickou podpůrnou léčbu zaslepenými léky studie. Proto pro pacienty léčené sodnou solí enoxaparinu musela být vykonána PCI se sodnou solí enoxaparinu (žádná změna), přičemž byl použit režim stanový v předcházejících studiích, t.j. žádné další dávkování, pokud od posledního subkutánního podání do insuflace balónu uplynulo méně než 8 hodin; i.v. bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu, pokud od posledního subkutánního podání do insuflace balónu uplynulo více než 8 hodin.

Sodná sůl enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem statisticky významně snížil výskyt primárního endpointu – smrti z jakékoliv příčiny nebo opakovaný infarkt myokardu v prvních 30 dnech po randomizaci [9,9 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu v porovnání s 12,0 % ve skupině s nefrakcionovaným heparinem] při redukci relativního rizika 17 % ( $p < 0,001$ ). Benefity léčby sodnou solí enoxaparinu (zjevné ve více ukazatelech účinnosti) se objevily už za 48 hodin, kdy redukce relativního rizika re-infarktu myokardu byla 35 % v porovnání s léčbou nefrakcionovaným heparinem ( $p < 0,001$ ). Benefit sodné soli enoxaparinu v primárním ukazateli byl konzistentní v rámci klíčových podskupin i v rámci věku, pohlaví, lokalizace infarktu, anamnézy diabetu, anamnézy předcházejícího infarktu myokardu, typu použitého fibrinolytika a času do léčby studijním lékem. Zjistil se statisticky významný benefit léčby sodnou solí enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem u pacientů, kteří se podrobili perkutánní koronární intervenci v průběhu 30 dní po randomizaci (23% redukce relativního rizika) nebo kteří byli léčeni konzervativně (farmakologicky) (15% redukce relativního rizika,  $p = 0,27$  pro interakci). Výskyt sdruženého ukazatele, kterým bylo úmrtí, re-infarkt nebo intrakraniální hemoragie na 30. den (měřeno jako čistý klinický benefit) byl statisticky významně nižší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu (10,1 %) v porovnání s heparinem (12,2 %), to představuje 17% redukci relativního rizika v přínos léčby sodnou solí enoxaparinu. Výskyt velkého krvácení po 30 dnech byl statisticky významně vyšší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu (2,1 %) oproti skupině s heparinem (1,4 %). Vyšší výskyt gastrointestinálního krvácení byl podobný v obou skupinách (0,8 % se sodnou solí enoxaparinu oproti 0,7 % s heparinem). Prospěšný účinek sodné soli enoxaparinu na primární cíl pozorovaný během prvních 30 dní se zachoval po dobu 12 měsíců.

#### *Porucha funkce jater*

Podle literárních údajů se používání sodné soli enoxaparinu v dávce 4 000 IU (40 mg) u pacientů s cirhózou (Child-Pugh třída B-C) zdá být v prevenci trombózy portálové žíly bezpečné a účinné. Třeba podotknout, že literární studie mohou mít určitá omezení. U pacientů s poruchou funkce jater je potřebná opatrnost, protože tito pacienti mají vyšší potenciál krvácení (viz bod 4.4) a u pacientů s cirhózou (Child-Pugh třída A, B, C) se žádné studie týkající se formálního stanovení dávky neuskutečnily.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Všeobecná charakteristika

Farmakokinetické parametry sodné soli enoxaparinu byly studovány především ve vztahu k časovému průběhu plazmatické anti-Xa a anti-IIa aktivity, a to v doporučených dávkách po jednorázovém nebo opakovaném subkutánním a po jednorázovém intravenózním podání.

Kvantitativní stanovení anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických účinků bylo provedeno validovanými amidolytickými metodami.

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost sodné soli enoxaparinu po jeho subkutánní aplikaci je na základě anti-Xa aktivity blízka 100%.

Mohou se použít různé dávky, formy a dávkovací režimy.

Průměrné maximální plazmatické anti-Xa aktivity je dosaženo za 3 až 5 hodin po subkutánní aplikaci a dosahuje přibližně 0,2; 0,4 a 1,0 a 1,3 IU/ml po jednorázové subkutánní aplikaci dávky 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg a 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg and 1,5 mg/kg) v uvedeném pořadí.

Intravenózní bolusová dávka 3000 IU (30 mg), po které bezprostředně následuje dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánně každých 12 hodin, poskytuje počáteční vrchol hladiny faktoru anti-Xa 1,16 IU/ml (n=16) a průměrná expozice odpovídá 88 % hladiny ve stabilizovaném stavu. Stabilizovaného stavu se dosahuje druhý den léčby.

Po opakovaném subkutánním podání 4 000 IU (40 mg) jednou denně a 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně u zdravých dobrovolníků je dosaženo ustáleného stavu 2. den při průměrné expozici asi o 15 % vyšší než po jednotlivé dávce. Po opakovaném subkutánním podání 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně je ustáleného stavu dosaženo 3.- 4. den při průměrné expozici o 65 % vyšší než po jednotlivé dávce a je dosaženo maximální plazmatické hladiny asi 1,2 IU/ml a minimální plazmatické hladiny 0,52 IU/ml.

Injekční objem a koncentrace dávky v rozmezí 100-200 mg/ml nemá vliv na farmakokinetické parametry u zdravých dobrovolníků.

Farmakokinetika sodné soli enoxaparinu je po podání dávek vyšších než jsou doporučené dávky lineární. Proměnlivost v rámci organismu nebo mezi více pacienty je nízká. Po opakovaném s.c. podávání se akumulace nezjistila.

Plazmatická anti-IIa aktivita po subkutánním podání je přibližně 10krát nižší než anti-Xa aktivita. Průměrná maximální anti-IIa aktivita je pozorována přibližně 3 až 4 hodiny po subkutánní injekci a dosahuje 0,13 IU/ml po podání 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně resp. 0,19 IU/ml při podání 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně.

#### Distribuce

Distribuční objem anti-Xa aktivity sodné soli enoxaparinu je asi 4,3 litrů a blíží se celkovému objemu krve.

#### Biotransformace

Sodná sůl enoxaparinu se primárně metabolizuje v játrech desulfatizací a/nebo depolymerizací na složky s nižší molekulovou hmotností a výrazně nižší účinností.

#### Eliminace

Sodná sůl enoxaparinu se vyznačuje nízkou clearance, průměrná anti-Xa plazmatická clearance činí 0,74 l/h po podání 150 anti Xa-IU/kg (1,5 mg/kg) ve formě 6hodinové intravenózní infuze.

Eliminace je jednofázová s eliminačním poločasem anti-Xa aktivity asi 5 hodin po jednorázovém subkutánním podání až asi 7 hodin po opakovaném podání sodné soli enoxaparinu.

Renální clearance aktivních fragmentů představuje přibližně 10 % podané dávky a celková renální exkrece aktivních a neaktivních fragmentů je 40 % dávky.

#### Speciální skupiny pacientů

##### *Starší pacienti*

Výsledky analýzy farmakokinetických dat ukazují, že kinetický profil sodné soli enoxaparinu se při normálních renálních funkcích neliší u starších a mladších pacientů. Vzhledem ke skutečnosti, že se renální funkce s věkem zhoršují, může dojít u starších pacientů ke snížení eliminace sodné soli enoxaparinu (viz body 4.4, 4.2 a 5.2).

##### *Porucha funkce jater*

Ve studii, která proběhla u pacientů s pokročilou cirhózou léčených sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) jednou denně byl pokles v maximu anti-Xa aktivity spojený se vzestupem závažnosti poškození jater (hodnocené dle Child-Pugh kategorií). Tento pokles byl připisován hlavně poklesu hladiny ATIII, sekundárně snížené syntéze ATIII u pacientů s poruchou jater.

##### *Porucha funkce ledvin*

Lineární vztah mezi plazmatickou clearance anti-Xa a clearance kreatininu v rovnovážném stavu ukazuje, že zhoršení renálních funkcí vede ke snížení clearance sodné soli enoxaparinu. Po opakovaném s.c. podání 4 000 IU jednou denně je anti-Xa expozice hodnocená podle AUC v

rovnovážném stavu mírně zvýšená u lehké (clearance kreatininu 50-80 ml/min) a při středně závažné až závažné (clearance kreatininu 30-50 ml/min) poruše funkce ledvin krajně zvýšená. U pacientů trpících těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu <30 ml/min) je AUC v ustáleném stavu po opakovaném podání 4 000 anti-Xa IU (40 mg) jednou denně s.c. signifikantně zvýšena (v průměru o 65 %) (viz body 4.4 a 4.2).

#### *Hemodialýza*

Po jednorázovém i.v. podání sodné soli enoxaparinu v dávce 25 IU, 50 IU nebo 100 IU/kg (0,25; 0,5 nebo 1 mg/kg) byla jeho farmakokinetika podobná jako u kontrolované populace, avšak AUC byla dvakrát vyšší než u kontrolované populace.

#### *Tělesná hmotnost*

V důsledku nižší, váze přizpůsobené clearance u obézních pacientů při subkutánní aplikaci, dochází u obézních zdravých dobrovolníků (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) po opakovaném subkutánním podání 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně k mírnému zvýšení průměrné AUC aktivity anti-Xa oproti kontrolní skupině neobézních pacientů, přestože maximální plasmatická hladina anti-Xa aktivity není zvýšena. U obézních pacientů je po subkutánním podání nižší hmotností ovlivněná clearance.

Při podání jednotlivé dávky 4 000 anti-Xa IU (40 mg) s.c. bez přizpůsobení dávky tělesné hmotnosti pacienta bylo pozorováno, že expozice anti-Xa je o 52 % vyšší u žen o hmotnosti <45 kg a o 27 % vyšší u mužů o hmotnosti <57 kg ve srovnání s pacienty s normální hmotností (viz bod 4.4).

#### Farmakokinetické interakce

Mezi sodnou solí enoxaparinu a trombolytiky nebyly při současném podání pozorovány žádné farmakokinetické interakce.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve 13 týdenní studii toxicity, kde se podávala s.c. sodná sůl enoxaparinu potkanům a psům v dávce 15 mg/kg/den a v 26 týdenní studii toxicity, kde se podávala sodná sůl enoxaparinu s.c. a i.v. potkanům a opicím v dávkách 10 mg/kg/den se jiné nežádoucí účinky sodné soli enoxaparinu kromě antikoagulačního účinku neprokázaly.

Následující testy neprokázaly mutagenní účinky sodné soli enoxaparinu: Amesův test *in-vitro*, progresivní mutační test na buňkách myších lymfomů *in-vitro*, humánní lymfocytový test chromozomových aberací na kostní dřeň potkanů.

Studie vykonané u gravidních samic potkanů a králíků s dávkami sodné soli enoxaparinu do 30mg/kg/den neprokázaly žádné teratogenní účinky na fetotoxicitu. Po s.c. podání dávky nižší než 20 mg/kg/den neměla sodná sůl enoxaparinu vliv na fertilitu ani na reprodukční schopnosti potkaních samců a samic.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

#### Subkutánní injekce

Přípravek Thorinane by se neměl míchat s žádnou jinou injekcí nebo infuzí.

Intravenózní (bolusová) injekční technika je určena pouze pro indikaci akutního STEMI

Tento léčivý přípravek nesmí být smíchán s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### 6.3 Doba použitelnosti

#### Předplněná injekční stříkačka

2 roky

#### Rekonstituovaný léčivý přípravek s roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) na injekci nebo 5% glukózou

8 hodin

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

0,2 ml roztoku v injekční stříkačce z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly je uzavřeno chlorbutylovou pryžovou zátkou a modrým polypropylenovým pístem.

Balení se 2 a 10 předplněnými injekčními stříkačkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

#### **NÁVOD K POUŽITÍ: PŘEDNAPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA**

##### Jak si podáte injekci přípravku Thorinane

Pokud jste schopný(á) si podat tento lék sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se provést injekci samostatně, pokud jste v tom nebyl(a) vyškolen(a). Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

##### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Thorinane***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že lék uvnitř je čirý roztok. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento lék, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu ve vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, kolik budete aplikovat.
- Zkontrolujte si břicho, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, prosakování nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, promluvte si se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam lék aplikovat. Při každém podání změňte místo, kam aplikujete injekci – střídějte pravou a levou část Vašeho břicha. Tento lék by se měl aplikovat injekcí těsně pod kůži Vašeho břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určená pro jednorázové použití.

##### ***Návod pro samostatnou injekci přípravku Thorinane***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete aplikovat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli v relaxované poloze. Ujistěte se, že vidíte místo, kam budete injekci aplikovat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo postel s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně Vašeho břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm mimo Váš pupek a zevně směrem k Vaším bokům.

**Pamatujte:** Neaplikujte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem Vašeho pupku nebo kolem existujících

jizev nebo modřin. Střídejte místo, kam injekci aplikujete, mezi pravým a levým bokem na Vašem břiše, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce aplikovala.

- 4) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

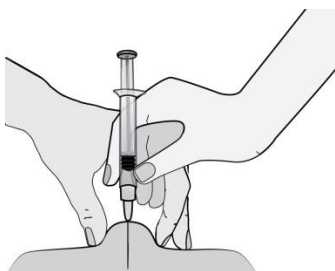


**Nestlačujte** píst před aplikací injekce, abyste odstranil(a) vzduchové bubliny. To může vést ke ztrátě léku. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

- 5) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně siskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

**Dbejte na přidržení kožní řasy v průběhu injekce.**

- 6) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte celou délku jehly do kožní řasy.



- 7) Zatlačte na píst prstem. Tím se lék aplikuje do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy v průběhu injekce.

- 8) Jehlu vytáhněte.



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po aplikaci injekce.**

- 9) Vyhod'te použitou stříkačku s jejím ochranným pouzdem do poskytnuté nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, dejte ji svému lékaři nebo sestře domácí péče, aby je zlikvidovala. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/16/1131/001  
EU/1/16/1131/002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. září 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Thorinane 4000 IU (40 mg)/0,4 ml injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

10 000 IU/ml (100 mg/ml) injekční roztok

Každá předplněná injekční stříkačka obsahuje enoxaparinum natricum 4 000 IU anti-Xa aktivity (to odpovídá 40 mg) v 0,4 ml vody na injekci.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

Sodná sůl enoxaparinu je biologické léčivo získané alkalickou depolymerizací benzylesteru heparinu derivovaného z prasečí střešní sliznice.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.  
Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

je indikován u dospělých:

- Prevence venózní tromboembolické nemoci v chirurgii u pacientů se středním nebo vysokým rizikem, zejména v ortopedické nebo všeobecné chirurgii, včetně chirurgie nádorových onemocnění.
- Prevence venózní tromboembolické nemoci u interních pacientů s akutním onemocněním (jako je akutní srdeční nedostatečnost, respirační selhání, těžké infekce nebo revmatické onemocnění) a sníženou pohyblivostí a zvýšeným rizikem vzniku venózní tromboembolické příhody.
- Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonární embolie (PE), mimo PE, která by mohla vyžadovat tromboembolickou léčbu nebo operaci.
- Prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během dialýzy
- Akutní koronární syndrom:
  - Léčba nestabilní anginy pectoris a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou, která se užívá perorálně
  - Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) včetně pacientů, u kterých se plánuje konzervativní (farmakologická) léčba nebo pacientů s následnou intervenční léčbou – perkutánní koronární intervencí (PCI).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

*Prevence venózní tromboembolické choroby v chirurgii u pacientů se středním a vysokým rizikem.*  
Individuální riziko tromboembolie pro pacienty je možné odhadnout pomocí validovaného modelu stratifikace rizika.

- U pacientů se středním rizikem tromboembolizmu je doporučená dávka 2 000 IU (20 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně ve formě subkutánní (s.c.) injekce. Při chirurgických výkonech se středním rizikem se ukázalo jako účinné a bezpečné začít podávat sodnou sůl enoxaparinu 2000 IU (20 mg) před operací (2 hodiny před).
- U pacientů se středním rizikem je potřebné pokračovat v léčbě sodnou solí enoxaparinu minimálně 7-10 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Je potřeba pokračovat v profylaxi až do chvíle výrazného zlepšení snížené mobility.
- U pacientů s vysokým rizikem tromboembolie je doporučená dávka 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně subkutánní (s.c.) injekcí se začátkem přednostně 12 hodin před operací. Pokud je potřeba dřívější předoperační profylaktické iniciace než 12 hodin (např. pacient s vysokým rizikem čekající na odloženou ortopedickou operaci), poslední injekce se nemá podat později než 12 hodin před operací a pokračovat 12 hodin po operaci.
  - U pacientů podrobujících se velké ortopedické operaci se doporučuje prodloužit tromboprofylaxi až na 5 týdnů.
  - U pacientů s vysokým rizikem venózní tromboembolie (VTE) podrobujících se břišní nebo pánevní operaci kvůli nádorovému onemocnění se doporučuje prodloužit profylaxii až na 4 týdny.

#### *Profylaxie venózní tromboembolie u interních pacientů*

Doporučená dávka sodné soli enoxaparinu je 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. injekcí

Léčba sodnou solí enoxaparinu se předepisuje nejméně 6 až 14 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Přínos léčby trávající déle než 14 dní se nepotvrdil.

#### *Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonární embolie (PE)*

Sodná sůl enoxaparinu se může podávat s.c. injekcí buď jednou denně 150 IU/kg (1,5 mg/kg) nebo dvakrát denně 100 IU/kg (1 mg/kg).

Režim musí zvolit lékař na základě individuálního posouzení a vyhodnocení rizika tromboembolie a rizika krvácení. Dávkovací režim 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně se má použít u nekomplikovaných pacientů s nízkým rizikem rekurence VTE. U všech ostatních pacientů, jako jsou pacienti s obezitou, symptomatickou PE, onkologickým onemocněním, rekurentním VTE nebo proximální trombózou (vena iliaca) se má použít dávkovací režim 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně.

Léčba sodnou solí enoxaparinu se předepisuje průměrně na 10 dní. Léčbu perorálními antikoagulanty je třeba začít, když je to vhodné (viz „Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a perorálními antikoagulanty“ na konci bodu 4.2).

#### *Prevence tvorby trombů během hemodialýzy*

Doporučená dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) sodné soli enoxaparinu.

U pacientů s vysokým rizikem krvácení se musí dávka snížit na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) při dvojitým cévním přístupu nebo na 75 IU/kg (0,75 mg/kg) při jednoduchém cévním přístupu.

Během dialýzy se má sodná sůl enoxaparinu zavést do arteriální linky na začátku dialýzy. Účinek této dávky je obvykle dostatečný pro 4-hodinovou dialýzu, pokud se však zjistí přítomnost fibrinových prstenců, například při dialýze trávající déle než je běžné, může se podat další dávka 50 IU až 100 IU/kg (0,5 až 1 mg/kg)

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se pacientů používajících sodnou sůl enoxaparinu k profylaxi nebo k léčbě v průběhu podávání hemodialýzy.

#### *Akutní koronární syndrom: léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) a akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI)*

- K léčbě nestabilní anginy a NSTEMI je doporučená dávka sodné soli enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin subkutánní injekcí podávanou v kombinaci s antiagregační léčbou. Léčbu je třeba podávat minimálně 2 dny a pokračovat v ní až do klinické stabilizace. Obvykle je délka léčby 2 až 8 dní.

- Všem pacientům se doporučuje podávat kyselinu acetylsalicylovou, pokud není kontraindikována, s počáteční dávkou 150-300 mg (u pacientů bez předcházející léčby kyselinou salicylovou) a udržovací dávkou 75-325 mg/den, která se podává dlouhodobě bez ohledu na strategii léčby
- K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) je doporučená dávka sodné soli enoxaparinu jedna bolusová dávka 3000 IU (30mg) podaná intravenózně (i.v.) plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánně (s.c.). Následně se podává dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodin (s omezením maximálně na 10 000 IU (100 mg) na každou z prvních dvou dávek podaných s.c.). Současně se má podávat vhodná antiagregační léčba, jako je perorální podávání kyseliny acetylsalicylové (75 až 325 mg jednou denně) pokud není kontraindikována. Doporučuje se, aby léčba sodnou solí enoxaparinu trvala 8 dní nebo do té doby, než pacient přejde do ambulantní léčby, podle toho, co nastane dříve. Pokud se sodná sůl enoxaparinu podává v časovém rozmezí 15 minut před a 30 minut po začátku fibrinolytické léčby
  - Dávkování u pacientů ve věku  $\geq 75$  let je uvedeno v bod „Starší pacienti“.
  - U pacientů léčených perkutánní koronární intervencí (PCI) není potřebná žádná dodatečná dávka, pokud by byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána subkutánně před méně než osmi hodinami před insuflací balónu. Pokud byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána subkutánně před více než osmi hodinami před insuflací balónu, musí se podat dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu jako i.v. bolusová dávka

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost sodné soli enoxaparinu u pediatrických pacientů nebyla stanovena.

#### *Starší pacienti:*

Pro všechny indikace kromě STEMI, u starších pacientů není potřebná úprava dávky, s výjimkou případů s poruchou funkce ledvin (viz bod „porucha funkce ledvin“ a bod 4.4).

K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu u pacientů ve věku 75 a více let, se počáteční i.v. bolusová dávka nesmí použít. Začněte dávkování subkutánní aplikací 75 IU/kg (0,75 mg/kg) každých 12 hodin (s omezením na maximum 7500 IU (75 mg) jen pro každou z prvních dvou dávek podaných subkutánně, potom pro zbývající další dávky je doporučené dávkování 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutánně). Dávkování u starších pacientů s poruchou funkce ledvin je uvedeno níže v bodu „Porucha funkce ledvin“ a v bod 4.4.

#### *Porucha funkce jater:*

U pacientů s poruchou funkce jater jsou k dispozici jen omezené údaje (viz body 5.1 a 5.2) a je třeba u nich postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2)*

- Závažná porucha funkce ledvin.
- Sodná sůl enoxaparinu se nedoporučuje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu  $<15$  ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci, kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy.

Tabulka s dávkováním pro pacienty se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [15-30] ml/min):

| Indikace                                 | Dávkování                          |
|------------------------------------------|------------------------------------|
| Prevence venózní tromboembolické choroby | 2 000 IU (20 mg) s.c. jednou denně |

|                                                    |                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Léčba DVT a PE                                     | 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně                                                                                             |
| Léčba anginy a NSTEMI                              | 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně                                                                                             |
| Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku do 75 let)  | 1 x 3 000 IU (30 mg) i.v. bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. každých 24 hodin |
| Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku nad 75 let) | Bez i.v. úvodního bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. každých 24 hodin            |

Úprava doporučeného dávkování se nevztahuje na indikaci týkající se hemodialýzy.

- Mírná a středně závažná porucha funkce ledvin.

Ačkoliv nejsou doporučeny úpravy dávkování u pacientů se středně závažnou (clearance kreatininu 30-50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min) poruchou funkce ledvin, je vhodné pečlivé klinické monitorování.

#### Způsob podání

THORINANE (a související názvy) se nesmí podávat intramuskulárně.

K profylaxi venózní tromboembolické choroby po chirurgickém zákroku, k léčbě DVT a PE, k léčbě nestabilní anginy a NSTEMI se sodná sůl enoxaparinu podává s.c. injekcí

- Při akutním STEMI se léčba začíná jednou i.v. bolusovou injekcí, po které hned následuje s.c. injekce.
- K prevenci tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy se podává do arteriální linky dialyzačního obvodu.

Předplněná injekční stříkačka je připravená na okamžité použití.

Při používání ampulek nebo vícedávkových injekčních lahviček se doporučuje použít tuberkulinovou injekční stříkačku nebo ekvivalent, aby se tím zabezpečilo, že bude do injekční stříkačky natáhnut správný objem léku.

- s.c. injekční technika:

Injekce sodné soli enoxaparinu se má podávat pacientovi přednostně v ležící poloze hlubokou s.c. injekcí.

Pokud používáte předplněnou injekční stříkačku, před podáním injekce z ní neodstříkujte vzduchovou bublinu, aby se zabránilo ztrátám léku. Pokud je potřeba upravit množství léku, které se má podat, podle tělesné hmotnosti pacienta, použijte na dosažení požadovaného množství kalibrovanou injekční stříkačku a přebytečné množství zlikvidujte. Uvědomte si, že v některých případech není možné dosáhnout přesné dávky kvůli kalibraci dílků na injekční stříkačce, v tu chvíli je potřeba objem zaokrouhlit na nejbližší hodnotu.

Injekce se má podat do levé a pravé anterolaterální nebo posterolaterální části břišní stěny.

Celá délka jehly se zavede kolmo do kožního záhybu vytvořeného mezi palcem a ukazovákem. Kožní záhyb se nemá uvolnit do chvíle, kdy injekce je kompletně aplikována. Po podání injekce místo podání nemasírujte.

Poznámka pro předplněné injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem: bezpečnostní systém se aktivuje na konci injekce (viz pokyny v bodu 6.6)

Pokud si pacient bude subkutánní injekci aplikovat sám, je jej potřeba upozornit, aby si velice pozorně přečetl pokyny v příbalové informaci, která je součástí balení léku.

- i.v. (bolus) injekce (jen pro indikaci STEMI):

Při akutním STEMI se léčba začíná jednou i.v. bolusovou injekcí, za kterou ihned následuje s.c. injekce.

Při i.v. injekci se může použít buď vícedávková injekční lahvička nebo předplněná injekční stříkačka. Sodná sůl enoxaparinu se má podat do i.v. linky. Nemá se míchat ani podávat spolu s jinými léky. Na zabránění možností smíchání sodné soli enoxaparinu s jinými léky se musí vybraný intravenózní přístup před i po aplikaci sodné soli enoxaparinu promýt dostatečným množstvím solného roztoku nebo roztoku dextrózy na vyčištění přístupu pro lék. Sodná sůl enoxaparinu se může bezpečně podat spolu s normálním roztokem chloridu sodného (fyziologický roztok) (0,9%) nebo s 5% vodným roztokem dextrózy.

- Úvodní bolus 3 000 IU (30 mg)

Pro úvodní bolus 3000 IU (30 mg) podávaný pomocí kalibrované předplněné injekční stříkačky odstříknete nadbytečný objem, tak aby stříkačka obsahovala pouze 3000 IU (30 mg) sodné soli enoxaparinu. Dávku 3000 IU (30 mg) lze pak podat přímo do intravenózní linky.

- Pokud se u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci (PCI) uskutečnilo poslední s.c. podání sodné soli enoxaparinu více než 8 hodin před insuflací balónku

Pro pacienty léčené pro PCI se má podat dostatečný i.v. bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) a to tehdy, pokud byla sodná sůl enoxaparinu podána před více než 8 hodinami před insuflací balónu.

Pro zajištění přesného odměření malého objemu injekce se doporučuje naředit léčivý přípravek na 300 IU/ml (3 mg/ml).

K dosažení koncentrace 300 IU/ml (3 mg/ml) při použití předplněných injekčních stříkaček obsahujících 6000 IU (60 mg) sodnou sůl enoxaparinu se doporučuje použít infuzní vak o objemu 50 ml (např. použít fyziologický roztok (0,9%) nebo 5% vodný roztok dextrózy) následujícím způsobem: Stříkačkou odeberte z infuzního vaku 30 ml roztoku a tento odebraný roztok odstraňte. Celý obsah předplněné injekční stříkačky obsahující 6000 IU (60 mg) sodné soli enoxaparinu vstříknete do vaku ke zbývajícím 20 ml roztoku. Obsah vaku jemně promíchejte. Naberte požadovaný objem naředěného roztoku do stříkačky určené k podání roztoku do intravenózní linky.

Po ukončení ředění lze vypočítat potřebný objem, který má být podán v injekci, pomocí následujícího vzorce: [objem naředěného roztoku (ml) = hmotnost pacienta (kg) x 0,1] nebo podle níže uvedené tabulky. Doporučuje se provádět ředění roztoku bezprostředně před použitím. Objem roztoku, který má být po naředění podán do i.v. linky v koncentracii 300 IU (3 mg) /ml.

| Hmotnost | Požadovaná dávka 30 IU/kg<br>(0,3 mg/kg) | objem, který má být<br>podán po naředění na<br>konečnou koncentraci<br>300 IU (3 mg) / ml |      |
|----------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| [kg]     | IU                                       | [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  |

| <b>Hmotnost</b> | <b>Požadovaná dávka 30 IU/kg<br/>(0,3 mg/kg)</b> | <b>objem, který má být<br/>podán po naředění na<br/>konečnou koncentraci<br/>300 IU (3 mg) / ml</b> |             |
|-----------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>[kg]</b>     | <b>IU</b>                                        | <b>[mg]</b>                                                                                         | <b>[ml]</b> |
| 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          |

- Injekce do arteriální linky..

Injekce je podávána do arteriální linky dialyzačního obvodu pro prevenci tvorby trombu během hemodialýzy v mimotělním oběhu.

#### Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antikoagulancii

- *Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antagonisty vitamínu K (VKA)*

Je nutné zintenzivnit klinické monitorování a laboratorní testy [protrombinový čas vyjádřený jako International Normalized Ratio (INR)] s cílem sledovat účinek VKA.

Vzhledem k časovému interval, než VKA dosáhne svého maximálního účinku, léčba sodnou solí enoxaparinu musí pokračovat v konstantní dávce tak dlouho, dokud je to nutné pro udržení INR v požadovaném terapeutickém rozsahu v dané indikaci ve dvou po sobě jdoucích testech.

U pacientů léčených VKA je potřebné léčbu VKA ukončit a první dávku sodné soli enoxaparinu podat tehdy, když INR poklesne pod terapeutický rozsah.

- *Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a přímými perorálními antikoagulancii (DOAC)*

U pacientů, kteří dostávají v současnosti sodnou sůl enoxaparinu, je potřebné ukončit tuto léčbu a začít s užíváním DOAC od 0 do 2 hodin před časem určeným původně k podání další dávky sodné soli enoxaparinu, dávkování DOAC se má použít tak, jak je uvedeno v jeho SPC.

U pacientů, kteří užívají v současnosti DOAC, se má první dávka sodné soli enoxaparinu podat v čase, kdy se původně měla podat další dávka DOAC.

#### Podání při spinální/epidurální anestezii nebo lumbální punkci

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulant v kontextu epidurální/spinální anestezie nebo lumbální punkce, musí být prováděno důsledné neurologické monitorování kvůli riziku neuraxiálních hematomů (viz bod 4.4)

*-Při dávkování použitém k prevenci*

Mezi poslední injekcí sodné soli enoxaparinu při profylaktickém dávkování a zavedením jehly nebo katetru se musí zachovat časový interval bez punkce nejméně 12h.

Při kontinuálních technikách se má zachovat podobný posun nejméně 12 hodin před odstraněním katetru.

Pro pacienty s clearance kreatininu [15 – 30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 24 hodin. Začít léčbu sodnou solí enoxaparinu v dávce 2 000 IU (20 mg) 2 hodiny před operací není kompatibilní s neuraxiální anestézií.

*-Při dávkách používaných k léčbě*

Mezi poslední injekcí sodné soli enoxaparinu při léčebných dávkách a zavedením jehly nebo katetru se musí zachovat časový interval bez punkce nejméně 24 hodin (viz bod 4.3)

Při kontinuálních technikách se má zachovat podobný posun nejméně 24 hodin před odstraněním katetru.

Pro pacienty s clearance kreatininu [15-30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 48 hodin.

Pacienti dostávající dávky dvakrát denně (t.j. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dvakrát denně nebo 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně) mají vynechat druhou dávku sodné soli enoxaparinu kvůli umožnění dostatečného časového posunu pro zavedení nebo odstranění katetru.

Hladina anti-Xa je v těchto časových bodech stále ještě detekovatelná a toto posunutí negarantuje, že se zabrání vytvoření neuraxiálního hematomu.

Stejně je potřeba zvážit posunutí času podle podání sodné soli enoxaparinu o nejméně 4 hodiny po spinální/epidurální punkci nebo po odstranění katetru. Tento časový posun musí vycházet z vyhodnocení poměru prospěch – riziko s ohledem na riziko trombózy i krvácení v kontextu léčby a rizikových faktorů konkrétního pacienta.

### 4.3 Kontraindikace

Sodná sůl enoxaparinu je kontraindikována u pacientů:

- hypersenzitivita na sodnou sůl enoxaparinu nebo jeho deriváty včetně ostatních nízkomolekulárních heparinů (LMWH) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- s anamnézou na heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT) zprostředkovanou imunitou za posledních 100 dní nebo s přítomností cirkulujících protilátek (viz bod 4.4);
- s aktivním klinicky signifikantním krvácením a stavy s vysokým rizikem krvácení, včetně nedávné cévní mozkové příhody s krvácením, se žaludečními vředy, s přítomností maligního novotvaru s vysokým rizikem krvácení, nedávnou operací mozku, páteře nebo očí, se známým nebo podezřením na varixy jícnu, s arteriovenózními malformacemi, s vaskulárním aneuryzmem nebo s velkými intraspinálními a intracerebrálními vaskulárními abnormalitami;
- při spinální nebo epidurální anestezii nebo lokálně-regionální anestezii, pokud se sodná sůl enoxaparinu použila v předcházejících 24 hodinách (viz. bod 4.4).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

• *Obecně:*

Nízkomolekulární hepariny (LMWH) nelze volně zaměňovat (jednotku za jednotku) se sodnou solí sodné soli enoxaparinu. Tyto léky se liší svým výrobním postupem, molekulární hmotností, specifickou anti Xa aktivitou a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkováním a klinickou účinností a bezpečností. Následkem toho mají rozdílnou farmakokinetiku a biologickou aktivitu (například antitrombinové aktivity, interakci s trombocyty). Je třeba proto zvláště věnovat pozornost návodu k použití pro každý přípravek.

- *Anamnéza HIT (>100 dní)*

Používání sodné soli enoxaparinu u pacientů s anamnézou imunitou zprostředkované HIT za posledních 100 dní nebo při přítomnosti cirkulujících protilátek je kontraindikováno (viz bod 4.3). Cirkulující protilátky mohou přetrvávat několik let.

U pacientů s anamnézou (>100 dní) heparinem indukované trombocytopenie bez přítomnosti cirkulujících protilátek se má sodná sůl enoxaparinu používat s mimořádnou opatrností. V takovémto případě je možné rozhodnout o použití sodné soli enoxaparinu jen po pečlivém vyhodnocení poměru přínosu a rizika a po zvážení možnosti neheparinové alternativní léčby (např. danaparoid sodný nebo lepirudin).

- *Monitorování počtu trombocytů*

I u nízkomolekulárních heparinů existuje riziko trombocytopenie vyvolané protilátkami indukovanými heparinem. Pokud dojde k trombocytopenii, vyskytne se obvykle mezi 5. a 21. dnem po zahájení léčby sodnou solí enoxaparinu.

Riziko HIT je vyšší u pacientů po operaci a nejvíce po operaci srdce a u onkologických pacientů.

Proto se doporučuje změřit počet trombocytů na začátku léčby sodnou solí enoxaparinu a potom měřit pravidelně v průběhu léčby.

Pokud existují klinické příznaky připomínající HIT (nová epizoda arteriálního a/nebo venózního tromboembolizmu, bolestivé kožní léze v místě injekce, alergické nebo anafylaktické reakce na léčbu), je potřeba změřit počet trombocytů. Pacienti musí být informováni, že takové příznaky se mohou objevit a v takovém případě musí informovat svého lékaře.

V praxi, pokud se potvrdí signifikantní pokles počtu trombocytů (30 až 50% z výchozí hodnoty), léčba sodnou solí enoxaparinu se musí okamžitě ukončit a pacient musí přejít na jinou, alternativní neheparinovou antikoagulační léčbu.

- *Krvácení*

Stejně jako při jiných antikoagulancích, ve kterémkoliv místě se může vyskytnout krvácení. Pokud se vyskytne, je nutné vyšetřit původ krvácení a začít vhodnou léčbu. Stejně jako při jiné antikoagulační léčbě, sodná sůl enoxaparinu se má použít s opatrností při stavech se zvýšeným potenciálem krvácení, jako je například:

- Porucha hemostázy,
- peptický vřed v anamnéze,
- nedávno prodělaná ischemická cévní mozková příhoda,
- těžká arteriální hypertenze,
- nedávná diabetická retinopatie,
- neurologický nebo oftalmologický chirurgický výkon,
- souběžně podávané léky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.5).

- *Laboratorní vyšetření*

Při podávání v dávkách za účelem profylaxie venózní tromboembolie neovlivňuje sodná sůl enoxaparinu signifikantně čas krvácivosti ani ostatní komplexní koagulační testy, nemá vliv na agregaci trombocytů ani neovlivňuje významně vazbu fibrinogenu na trombocyty.

Při použití vyšších dávek se může vyskytnout prodloužení aktivovaného parciálního trombolplastinového času (APTT) či aktivovaného času koagulace (ACT). Toto prodloužení a zvýšený antitrombotický účinek však nejsou v lineárním vztahu a proto nejsou vhodné k monitoraci aktivity sodné soli enoxaparinu.

- *Spinální/epidurální anestezie nebo lumbální punkce*

Spinální/epidurální anestezie se nesmí dělat v průběhu 24 hodin od podání sodné soli enoxaparinu v terapeutických dávkách (viz bod 4.3).

Při souběžném použití sodné soli enoxaparinu a spinální/epidurální anestezie nebo spinální punkci byly hlášeny případy neuroaxiálních hematomů, které vedly k dlouhodobému nebo trvalému ochrnutí. Tyto případy jsou výjimečné při dávce 4 000 anti-Xa IU (40 mg) subkutánně 1 x denně či nižší. Riziko může být vyšší při podávání vyšších dávek sodné soli enoxaparinu, při užití pooperačních epidurálních

katetrů nebo při současném podávání přípravků ovlivňujících hemostázu, jako jsou NSAID, opakovaných epidurálních/spinálních punkcích nebo u pacientů s anamnézou spinálních operací nebo se spinální deformitou.

Při souběžném použití sodné soli enoxaparinu a epidurální/spinální anestezii nebo analgezii nebo spinální punkci, je potřebné vzít v úvahu farmakokinetický profil sodné soli enoxaparinu (viz bod 5.2). Zavedení a odstranění katetru nebo lumbální punkce je nejvhodnější provést v době, kdy je antikoagulační aktivita sodné soli enoxaparinu nízká, přesné načasování pro dosažení dostatečně nízké antikoagulační aktivity u konkrétního pacienta však není známo. U pacientů s clearance kreatininu [15 až 30 ml/min] je potřebné zvažovat i další okolnosti, protože eliminace sodné soli enoxaparinu trvá déle (viz bod 4.2).

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulancia v kontextu epidurální/spinální anestezie nebo analgezie, lumbální punkce, musí být prováděno časté monitorování, aby se zaznamenaly veškeré známky a příznaky neurologické poruchy, jako například bolesti zad v bederní oblasti páteře, senzorické a motorické poruchy (znecitlivění nebo slabost dolních končetin), porucha funkce střeva nebo močového měchýře. Pacienty je třeba poučit, aby ihned informovali svého lékaře, pokud zaznamenají některé z výše zmíněných znaků a příznaků. V případě podezření na příznaky hematomu v míšním kanálu je nutno provést urgentní diagnostiku a zahájit léčbu včetně provedení míšní dekomprese, i přesto, že tato léčba nemusí zabránit nebo zvrátit neurologické následky.

- *Nekróza kůže / kožní vaskulitida*

Při LMWH byla hlášena nekróza kůže a kožní vaskulitida, v takových případech je třeba okamžitě léčbu ukončit.

- *Perkutánní koronární revaskularizace*

Pro zmírnění rizika krvácení hrozícího po vyjmutí cévního zavaděče po katetrizaci prováděné během léčby nestabilní anginy pectoris, non-Q (NSTEMI) infarktu myokardu a akutního infarktu myokardu s ST elevací (STEMI), důsledně dodržujte doporučené intervaly mezi dávkami sodné soli enoxaparinu. Je to důležité k dosažení hemostázy v místě punkce po PCI. V případě použití uzavíracího zařízení může být sheat odstraněn okamžitě. Pokud je použita manuální kompresní metoda, sheat by měl být odstraněn za 6 hodin po posledním i.v./s.c. podání sodné soli enoxaparinu. Pokud by měla léčba sodnou solí enoxaparinu pokračovat, další dávka by neměla být podána dříve než 6 až 8 hodin po odstranění sheatu. V místě výkonu mají být sledovány známky krvácení či vytváření hematomu.

- *Akutní infekční endokarditida*

U pacientů s akutní infekční endokarditidou se používání heparinu obvykle nedoporučuje kvůli riziku krvácení do mozku. Pokud se jeho použití považuje za absolutně nevyhnutelné, rozhodnutí je třeba udělat jen po pečlivém individuálním posouzení poměru přínosu a rizika.

- *Umělá srdeční mechanická chlopně*

Používání sodné soli enoxaparinu u pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní za účelem tromboprofylaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. U pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým byla podávána sodná sůl enoxaparinu za účelem tromboprofylaxe, se zaznamenaly ojedinělé případy trombózy umělé srdeční chlopně. Nejasné okolnosti, včetně základního onemocnění a nedostatečných klinických údajů, omezují zhodnocení těchto případů. Některé z těchto případů byly těhotné ženy, u kterých trombóza způsobila smrt matky i plodu.

- *Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní*

Používání sodné soli enoxaparinu u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní za účelem tromboprofylaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. V klinické studii s těhotnými ženami s umělou mechanickou chlopní, kde se podávala sodná sůl enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně za účelem snížení rizika tromboembolie, došlo ve 2 z 8 žen k tvorbě krevních sraženin, kteréablokovaly chlopně a způsobily smrt matky a plodu. Po uvedení léku na trh se u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým se podával profylakticky sodnou sůl enoxaparinu, zaznamenaly ojedinělé případy trombózy chlopně. Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní mohou být vystaveny vyššímu riziku tromboembolie.

- *Starší pacienti*

Při podávání profylaktických dávek se nepozorovala zvýšená tendence ke krvácení.

Starší pacienti (hlavně 80 a více let) mohou být při podávání terapeutických dávek sodné soli enoxaparinu vystaveni vyššímu riziku komplikací s krvácením. Doporučuje se proto pečlivé klinické sledování a u pacientů starších 75 let léčených na STEMI je možné zvážit snížení dávky (viz body 4.2 a 5.2).

- *Porucha funkce ledvin*

Pacienti s poruchou funkce ledvin jsou vystaveni vyššímu účinku sodné soli enoxaparinu, čímž se zvyšuje riziko krvácení. U těchto pacientů se doporučuje pečlivé klinické monitorování a mohlo by se zvážit i biologické monitorování měřením anti-Xa aktivity (viz body 4.2 a 5.2). Sodná sůl enoxaparinu se nedoporučuje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu <15 ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během dialýzy.

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-30 ml/min) jsou vystaveni výrazně vyššímu účinku sodné soli enoxaparinu, proto se doporučuje úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimů (viz bod 4.2).

Pacientům se středně závažnou (clearance kreatininu 30-50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min) poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku.

- *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater je potřebná opatrnost při používání sodné soli enoxaparinu, a to kvůli zvýšenému potenciálu krvácení. Úprava dávky na základě monitorování hladiny anti-Xa není spolehlivá u pacientů s cirhózou jater a nedoporučuje se (viz bod 5.2).

- *Nízká hmotnost*

Pacienti s nízkou hmotností (ženy < 45 kg, muži < 57 kg) jsou při podávání profylaktických dávek sodné soli enoxaparinu (neupravených podle hmotnosti pacienta) vystaveni vyššímu účinku léku, to může vést k vyššímu riziku krvácení. Proto se doporučuje pečlivé sledování takových pacientů (viz bod 5.2).

- *Obézní pacienti*

Obézní pacienti mají vyšší riziko tromboembolizmu. Bezpečnost a účinnost profylaktických dávek u obézních pacientů (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) nebyla úplně stanovena a neexistuje konsenzus, pokud jde o úpravu dávek. U těchto pacientů je potřeba pečlivě sledovat projevy a příznaky tromboembolizmu.

- *Hyperkalemie*

Hepariny mohou potlačit sekreci aldosteronu v nadledvinách, což způsobuje hyperkalemii (viz bod 4.8), zejména u pacientů s diabetem mellitus, chronickým selháním ledvin, preexistující metabolickou acidózou, pacientů užívajících léky, o kterých víme, že zvyšují hladinu draslíku (viz bod 4.5). Je potřeba pravidelně monitorovat plazmatickou hladinu draslíku, zejména u rizikových pacientů.

- *Sledovatelnost léku*

Nízkomolekulární hepariny (LMWHs) jsou biologická léčiva. Zdravotnickým pracovníkem se doporučuje zaznamenat obchodní název, číslo šarže podaného léku do zdravotního záznamu pacienta s cílem zlepšit sledovatelnost LMWH.

### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tzn. je prakticky „bez sodíku“.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

### Nedoporučované lékové kombinace

- *Léky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.4)*

Před začátkem terapie sodnou solí enoxaparinu se doporučuje přerušit léčbu některými léky ovlivňujícími hemostázu, pokud nejsou striktně indikované. Pokud je kombinované použití indikované, je nezbytné při používání sodné soli enoxaparinu pečlivě příslušné klinické a laboratorní monitorování. K takovým léčivům patří:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně ketorolaku,
- jiná trombolytika (např. altepláza, retepláza, streptokináza, tenektepláza, urokináza) a antikoagulancia (viz bod 4.2).

### Lékové kombinace vyžadující opatrnost

S opatrností je možné souběžně se sodnou solí enoxaparinu podávat tyto léky:

- *Jiné léky ovlivňující hemostázu, jako jsou:*
  - inhibitory agregace trombocytů včetně kyseliny acetylsalicylové používané jako antiagregační lék (v dávce na kardioprotekci), klopido-rel, tiklopidin a antagonisty glykoproteinu IIb/IIIa indikované při akutním koronárním syndromu, kvůli riziku krvácení,
  - dextran 40,
  - systémové glukokortikoidy.
- *Léky zvyšující hladinu draslíku*

léky zvyšující sérovou hladinu draslíku se mohou požívat souběžně se sodnou solí enoxaparinu při pečlivém klinickém a laboratorním monitorování (viz body 4.4 a 4.8).

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

U lidí nejsou důkazy o průchodu sodné soli enoxaparinu placentární bariérou v druhém a třetím trimestru těhotenství. O prvním trimestru nejsou k dispozici žádné informace.

Studie na zvířatech neprokázaly známky fetotoxicity a teratogenity (viz bod 5.3). Zároveň také ukázaly, že přechod sodné soli enoxaparinu přes placentu je minimální.

Sodnou sůl enoxaparinu je možné používat během těhotenství jen, pokud lékař potvrdí jednoznačnou nezbytnost jeho použití.

Ženy, které dostávají sodnou sůl enoxaparinu během těhotenství, je potřeba pečlivě monitorovat, pokud jde o projevy krvácení nebo výrazné antikoagulace a upozornit je na riziko krvácení. Podle celkových údajů u těhotných žen neexistuje důkaz zvýšeného rizika krvácení, trombocytopenie nebo osteoporózy v porovnání s rizikem pozorovaným u žen, které nejsou těhotné, kromě rizika, které bylo pozorováno u těhotných žen s umělou srdeční chlopní (viz bod 4.4).

### Kojení

Není známo, zda se nezměněná sodná sůl enoxaparinu vylučuje do lidského mateřského mléka. U potkanů během kojení je hladina sodné soli enoxaparinu nebo metabolitů v mléku velmi nízká. Perorální absorpce sodné soli enoxaparinu je nepravděpodobná. THORINANE (a související názvy) se může používat během kojení.

### Fertilita

Neexistují klinické údaje související s enoxapariem sodným týkající se fertility. Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sodná sůl enoxaparinu nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhr bezpečnostního profilu

Sodná sůl enoxaparinu byl hodnocen u více než 15 000 pacientů, kteří ho dostávali v klinických studiích. Studie zahrnovaly: 1776 případů profylaxe hluboké žilní trombózy po ortopedické nebo břišní operaci u pacientů s rizikem tromboembolických komplikací, 1169 případů profylaxe hluboké žilní trombózy u akutních pacientů se závažně omezenou mobilitou, 559 případů léčby hluboké žilní trombózy s pulmonární embolií nebo bez plicní embolie, 1578 případů léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu a 10176 případů léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI).

Režim podávání sodné soli enoxaparinu v těchto klinických studiích byl různý v závislosti na indikacích. Dávka sodné soli enoxaparinu v profylaxi hluboké žilní trombózy po operaci nebo u akutních pacientů se závažným omezením mobility byla 4 000 IU (40 mg) subkutánně jednou denně. V léčbě hluboké žilní trombózy (deep vein thrombosis, zkr. DVT) s pulmonární embolií (zkr. PE) nebo bez plicní embolie, dostávali pacienti buď dávku 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánně každých 12 hodin, nebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutánně jednou denně. V klinických studiích léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu byly podávány dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánně každých 12 hodin a v klinické studii léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI) byl dávkovací režim sodné soli enoxaparinu bolus 3 000 IU (30 mg) intravenózně a následně 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánně každých 12 hodin.

V klinických studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky krvácení, trombocytopenie a trombóza (viz bod 4.4 a „Výpis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

### Seznam nežádoucích účinků

Další nežádoucí účinky pozorované v těchto klinických studiích a které byly hlášené po uvedení léku na trh (\* znamená reakce ze zkušenosti po uvedení léku na trh) jsou podrobněji uvedeny níže. Četnost výskytu je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každého orgánového systému jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

#### *Poruchy krve a lymfatického systému*

- časté: krvácení, hemoragická anémie\*, trombocytopenie, trombocytóza
- vzácné: eozinofilie\*
- vzácné: případy imunoalergické trombocytopenie s trombózou, u některých byla trombóza komplikovaná orgánovým infarktem nebo ischemií končetiny (viz bod 4.4).

#### *Poruchy imunitního systému*

- časté: alergická reakce
- vzácné: anafylaktické reakce včetně šoku\*

#### *Poruchy nervového systému*

- časté: bolest hlavy\*

#### *Poruchy cév*

- vzácné: spinální hematom\* (nebo neuraxiální hematom). Tyto reakce mají za následek různé stupně neurologického poškození včetně dlouhodobé nebo permanentní paralýzy (viz bod 4.4)

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

- velmi časté: zvýšení jaterních enzymů (zejména transamináz  $> 3$ -násobek horní hranice normálu)
- méně časté: hepatocelulární poškození jater\*,
- vzácné: cholestatické poškození jater\*

#### *Poruchy kůže a podkoží*

- časté: kopřivka, pruritus, erytém
- méně časté: bulózní dermatitida
- vzácné: alopecie\*
- vzácné: kožní vaskulitida\*, kožní nekróza\* obvykle se vyskytuje v místě vpichu injekce (předchází jí obvykle purpura nebo erytematózní plaky, infiltrované a bolestivé).

Uzlíky (zatvrdliny) v místě injekce (zánětlivé uzlíky, které nebyly cystickým obalem enoxaparinu). Vymizí v průběhu několika dní a není třeba přerušovat léčbu.

#### *Poruchy kosterní a svalové soustavy a pojivové tkáně*

- vzácné: osteoporóza\* po dlouhodobé léčbě (více než 3 měsíce).

#### *Celkové poruchy a reakce v místě podání*

- časté: hematom v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce, jiné reakce v místě vpichu injekce (jako je edém, krvácení, hypersenzitivita, zánět, zhrubnutí, bolest nebo reakce)
- méně časté: lokální podráždění, kožní nekróza v místě vpichu injekce

#### *Laboratorní a funkční vyšetření*

- vzácné: hyperkalemie\*(viz body 4.4 a 4.5)

#### Výpis vybraných nežádoucích reakcí

##### *Krvácení*

Zahrnovalo velké krvácení, hlášené nejvýše u 4,2 % pacientů (chirurgičtí pacienti). Některé z těchto případů byly fatální. Krvácivé komplikace byly považovány za velké, (1) pokud krvácení zapříčinilo významnou klinickou příhodu, nebo (2) pokud bylo provázeno poklesem hemoglobinu o  $\geq 2$  g/dl nebo transfuzí 2 nebo více jednotek krevních produktů. Retroperitoneální a intrakraniální krvácení bylo vždy považováno za velké.

Podobně jako při podávání jiných antikoagulancií, se může v přítomnosti přidružených rizikových faktorů jako jsou organická poškození s tendencí ke krvácení, invazivní zákroky nebo používání léků ovlivňujících hemostázu, vyskytnout krvácení (viz bod 4.4 a 4.5).

| Třídy orgánových systémů                   | Profylaxe u chirurgických pacientů                                                                             | Profylaxe u nechirurgických pacientů          | Léčba pacientů s DVT s nebo bez PE                                                                                                                   | Léčba pacientů s nestabilní anginou a non-Q MI                                                           | Léčba pacientů s akutním STEMI                                                                                                                 |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Poruchy krve a lymfatického systému</i> | <b>Velmi časté:</b><br><b>krvácení <sup>a</sup></b><br><br><b>Vzácné:</b><br><b>retroperitoneální krvácení</b> | <b>Časté:</b><br><b>krvácení <sup>a</sup></b> | <b>Velmi časté:</b><br><b>krvácení <sup>a</sup></b><br><br><b>Méně časté:</b><br><b>intrakraniální krvácení</b><br><b>retroperitoneální krvácení</b> | <b>Časté:</b><br><b>krvácení <sup>a</sup></b><br><br><b>Vzácné:</b><br><b>retroperitoneální krvácení</b> | <b>Časté:</b><br><b>krvácení <sup>a</sup></b><br><br><b>Méně časté:</b><br><b>intrakraniální krvácení</b><br><b>retroperitoneální krvácení</b> |

<sup>a</sup>: jako je hematom, ekchymóza jinde než v místě vpichu, hematom v místě vpichu, hematurie, epistaxe a gastrointestinální krvácení

#### *Trombocytopenie a trombocytóza*

| Třídy orgánových systémů MedDRA | Profylaxe u chirurgických pacientů | Profylaxe u nechirurgických pacientů | Léčba pacientů s DVT s nebo bez PE | Léčba pacientů s nestabilní anginou a non-Q MI | Léčba pacientů s akutním STEMI |
|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|
|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|

|                                           |                                                                                          |                                       |                                                                                          |                                       |                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krve<br>a lymfatického<br>systému | Velmi časté:<br><b>trombocytóza</b> <sup>β</sup><br><br>Časté:<br><b>trombocytopenie</b> | Méně časté:<br><b>trombocytopenie</b> | Velmi časté:<br><b>trombocytóza</b> <sup>β</sup><br><br>Časté:<br><b>trombocytopenie</b> | Méně časté:<br><b>trombocytopenie</b> | Časté:<br><b>trombocytóza</b> <sup>β</sup><br><b>trombocytopenie</b><br><br>Velmi vzácné:<br><b>imunoalergická</b><br><b>trombocytopenie</b> |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>β</sup>: vzestup krevních destiček > 400 x 10<sup>9</sup>/l

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost sodné soli enoxaparinu u dětí nebyla stanovena (viz bod 4.2).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).\*

### **4.9 Předávkování**

#### Známky a příznaky

Náhodné předávkování sodnou solí enoxaparinu po intravenózním, mimotělním či subkutánním podání může vést ke krvácivým komplikacím. Po perorálním podání, dokonce i vysokých dávek, není pravděpodobné, že by se sodná sůl enoxaparinu absorbovala.

#### Léčba

Antikoagulační efekt může být z velké části neutralizován pomalým intravenózním podáním protaminu. Dávka protaminu závisí na podané dávce sodné soli enoxaparinu, přičemž 1 mg protaminu neutralizuje antikoagulační účinek 100 anti-Xa IU (1 mg) sodné soli enoxaparinu, pokud byla sodná sůl enoxaparinu podána během 8 předchozích hodin. Jestliže byla sodná sůl enoxaparinu podána před více než 8 hodinami nebo je nutná druhá dávka protaminu, aplikuje se infuze 0,5 mg protaminu na 100 anti-Xa IU (1 mg) sodné soli enoxaparinu (viz informace pro užití pro protaminové soli). Po uplynutí 12 hodin od injekce sodné soli enoxaparinu se už podání protaminu nedoporučuje. Nicméně ani vysokými dávkami protaminu není nikdy úplně neutralizován anti-Xa účinek sodné soli enoxaparinu (maximálně kolem 60 %) (viz Souhrn charakteristických vlastností solí protaminu).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, hepariny, ATC kód: B01AB05

Thorinane je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

#### Farmakodynamické účinky

Sodná sůl enoxaparinu je nízkomolekulární heparin, který má střední molekulární hmotnost přibližně 4500 daltonů, ve kterém jsou odděleny antitrombotické a antikoagulační aktivity standartního heparinu. Léčivo je sodná sůl.

Je charakterizován vysokou anti-Xa aktivitou (přibližně 100 IU/mg) a nízkou anti-IIa nebo antitrombinovou aktivitou (přibližně 28 IU/mg) s poměrem 3,6. Tyto antikoagulační aktivity jsou zprostředkovány antitrombinem III (ATIII), což u lidí vede k antitrombotickým účinkům.

Kromě anti-Xa/IIa aktivity byly u zdravých subjektů, pacientů i neklinických modelů zjištěny další antikoagulační a antiflogistické vlastnosti sodné soli enoxaparinu. Tyto vlastnosti zahrnují ATIII-dependentní inhibici jiných koagulačních faktorů jako je faktor VIIa, indukci uvolňování endogenního inhibitora cesty tkáňového faktoru (TFPI, Tissue Factor Pathway Inhibitor) a snížené uvolňování von Willebrandova faktoru (vWF) z vaskulárního endotelu do krevního oběhu. Je známo, že tyto faktory přispívají k celkovému antitrombotickému účinku sodné soli enoxaparinu.

V profylaktických dávkách neovlivňuje signifikantně aPTT. Když se používá s kurativním záměrem, aPTT se může prodloužit o 1,5-2,2-násobek konkrétního času při maximu účinku.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Prevence venózní tromboembolické choroby spojená s operací

- Prodloužená profylaxe VTE po ortopedické operaci

Ve dvojité zaslepené studii prodloužené profylaxe pacientů podrobujících se operaci s náhradou kyčelního kloubu, 179 pacientů, kteří nebyli léčeni na venózní tromboembolickou chorobu, dostávalo během hospitalizace na začátku subkutánně 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu, po vyčerpání předepsané délky léčby (post-discharge regimen) byli randomizováni do dvou režimů, buď 4 000 IU (40 mg) (n=90) jednou denně subkutánně, anebo placebo (n=89) na 3 týdny. Výskyt DVT během prodloužené profylaxe byl statisticky významně nižší ve skupině se sodnou solí enoxaparinu ve srovnání s placebem, nebyla hlášena žádná PE. Nevyskytlo se žádné krvácení.

Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

|                                                       | <b>sodná sůl enoxaparinu<br/>4 000 IU (40 mg)<br/>jednou denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>placebo<br/>jednou denně s.c.<br/>n (%)</b> |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Všichni pacienti léčeni prodlouženou profylaxí</b> | 90 (100)                                                                          | 89 (100)                                       |
| <b>celkové VTE</b>                                    | 6 (6,6)                                                                           | 18 (20,2)                                      |
| celkové DVT (%)                                       | 6 (6,6)*                                                                          | 18 (20,2)                                      |
| proximální DVT (%)                                    | 5 (5,6) <sup>#</sup>                                                              | 7 (8,8)                                        |
| *p hodnota oproti placebu =0,008                      |                                                                                   |                                                |
| <sup>#</sup> p hodnota oproti placebu =0,537          |                                                                                   |                                                |

V druhé dvojité zaslepené studii bylo 262 pacientů bez VTE onemocnění, kteří se podrobili operaci s náhradou kyčelního kloubu, léčeni během hospitalizace na začátku sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) s.c. po vyčerpání předepsané délky léčby (post-discharge regimen) byli léčeni sodnou solí 4 000 IU (40 mg) (n=131) jednou denně s.c. nebo placebem (n=131) po dobu tří týdnů. Podobně jako v první studii byl výskyt VTE během prodloužené profylaxe statisticky významně nižší ve skupině se sodnou solí enoxaparinu v porovnání s placebem, a to i pro VTE celkové (sodná sůl enoxaparinu 21 [16%] oproti placebu 45 [34,4%]; p=0,001) i pro DVT (sodná sůl enoxaparinu 8 [6,1%] oproti placebu 28 [21,4%]; p=<0,001). Pokud jde o velké krvácení, nezjistil se žádný rozdíl mezi skupinami se sodnou solí enoxaparinu a placebem.

- Prodloužená profylaxe DVT po onkologické operaci

Dvojité zaslepená, multicentrická klinická studie porovnávala bezpečnost a účinnost čtyřtýdenního a jednotýdenního režimu profylaktického podávání sodné soli enoxaparinu u 332 pacientů, kteří se podrobili elektivní operaci z důvodu nádoru v břišní nebo pánevní oblasti. Pacienti dostávali sodnou sůl enoxaparinu (4 000 IU (40 mg) s.c.) denně po dobu 6 až 10 dní a byli náhodně zařazeni k léčbě sodnou solí enoxaparinu nebo placebem pro dalších 21 dní. Bilaterální venografie se provedla mezi 25. a 31. dnem nebo i dříve, pokud se vyskytly příznaky venózního tromboembolismu. Pacienti byli poté 3 měsíce sledováni. Profylaxe sodnou solí enoxaparinu během 4 týdnů po operaci z důvodu

rakoviny v břišní nebo pánevní oblasti statisticky výrazně snížila výskyt venograficky prokázané trombózy v porovnání s profylaxí sodnou solí enoxaparinu během jednoho týdne. Poměr venózního tromboembolismu na konci zaslepené fáze studie byl 12,0 % (n=20) ve skupině placebo a 4,8 % (n=8) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu; p=0,02. Tento rozdíl přetrvával tři měsíce [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. Pokud jde o poměr krvácení nebo jiných komplikací během zaslepené nebo sledovací fáze, nebyly žádné rozdíly.

*Prevence venózní tromboembolické choroby u interních pacientů s akutním onemocněním, kde se očekává omezení mobility*

Ve dvojité zaslepené, multicentrické studii s paralelními skupinami se porovnávala sodná sůl enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) nebo 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. s placebem v prevenci DVT u interních pacientů s těžkým omezením mobility během akutního omezení (definovaného jako vzdálenost chůze <10 metrů za ≤3 dny). Tato studie shrnovala pacienty se srdečním selháním (NYHA třída III nebo IV); akutním respiračním selháním nebo komplikovanou chronickou respirační insuficiencí a akutní infekcí nebo akutním revmatem; pokud je to spojeno alespoň s jedním VTE rizikovým faktorem (věk ≥75 let, rakovina, předcházející VTE, obezita, cévní varixy, hormonální léčba a chronické srdeční nebo respirační selhání).

Celkově bylo ve studii zařazeno 1102 pacientů a 1073 pacientů bylo léčených. Léčba pokračovala po dobu 6 až 14 dní (průměrné trvání léčby 7 dní). Při podávání dávky 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. sodná sůl enoxaparinu statisticky významně snížila výskyt VTE v porovnání s placebem. Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

|                                                                                                                                       | <b>sodná sůl<br/>enoxaparinu<br/>2 000 IU (20 mg)<br/>jednou denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>sodná sůl<br/>enoxaparinu<br/>4 000 IU (40 mg)<br/>jednou denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>placebo<br/>n (%)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>všichni léčení interní<br/>pacienti během akutního<br/>onemocnění</b>                                                              | 287 (100)                                                                             | 291(100)                                                                              | 288 (100)                |
| <b>celkové VTE (%)</b>                                                                                                                | 43 (15,0)                                                                             | 16 (5,5)*                                                                             | 43 (14,9)                |
| celkové DVT (%)                                                                                                                       | 43 (15,0)                                                                             | 16 (5,5)                                                                              | 40 (13,9)                |
| proximální DVT (%)                                                                                                                    | 13 (4,5)                                                                              | 5 (1,7)                                                                               | 14 (4,9)                 |
| VTE = venózní tromboembolické události, které zahrnovaly DVT, PE a smrt z důvodu tromboembolie<br>* p hodnota oproti placebo = 0,0002 |                                                                                       |                                                                                       |                          |

Přibližně 3 měsíce po zařazení zůstával výskyt VTE statisticky významně nižší ve skupině léčené sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) v porovnání se skupinou léčených placebem. Výskyt krvácení celkově byl 8,6 % a výskyt velkého krvácení 1,1 % ve skupině placebo, 11,7 % a 0,3 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) a 12,6 % a 1,7 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg).

*Léčba hluboké žilní trombózy s pulmonární embolií nebo bez ní*

V multicentrické studii s paralelními skupinami bylo 900 pacientů s akutní DVT dolní končetiny a s pulmonární embolií nebo bez ní randomizováno na hospitalizovanou léčbu buď (i) sodnou solí enoxaparinu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c., (ii) sodnou solí enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin s.c. nebo (iii) i.v. bolusem heparinu (5 000 IU), po kterém následovala kontinuální infuze (podávaná s cílem dosáhnout aPTT 55 až 85 sekund. Celkově bylo ve studii randomizováno 900 pacientů a všichni byli léčeni. Všichni pacienti dostávali i léčbu warfarinem sodným (dávka byla upravena podle protrombinového času s cílem dosáhnout INR 2,0 až 3,0) se začátkem v průběhu 72 hodin od začátku léčby sodnou solí enoxaparinu nebo standardní léčby heparinem a pokračování během 90 dní. Sodná sůl enoxaparinu nebo standardní léčba heparinem se podávala minimálně 5 dní, do dosažení hodnoty INR warfarinu sodného. Oba režimy se sodnou solí

enoxaparinu byly rovnocenné jako standartní heparinová léčba, pokud jde o snížení rizika rekurence venózního tromboembolizmu (DVT a/nebo PE). Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

|                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>sodná sůl<br/>enoxaparinu<br/>150 IU/kg<br/>(1,5 mg/kg) jednou<br/>denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>sodná sůl<br/>enoxaparinu<br/>100 IU/kg<br/>(1 mg/kg) dvakrát<br/>denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>heparin<br/>aPTT upravovaný<br/>i.v. léčbou<br/>n (%)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>všichni léčeni<br/>pacienti s DVT s PE<br/>nebo bez něj</b>                                                                                                                                                                                                              | 298 (100)                                                                                      | 312 (100)                                                                                     | 290 (100)                                                    |
| <b>celkovo VTE (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                      | 13 (4,4)*                                                                                      | 9 (2,9)*                                                                                      | 12 (4,1)                                                     |
| • jen DVT (%)                                                                                                                                                                                                                                                               | 11 (3,7)                                                                                       | 7 (2,2)                                                                                       | 8 (2,8)                                                      |
| • proximální DVT (%)                                                                                                                                                                                                                                                        | 9 (3,0)                                                                                        | 6 (1,9)                                                                                       | 7 (2,4)                                                      |
| • PE (%)                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2 (0,7)                                                                                        | 2 (0,6)                                                                                       | 4 (1,4)                                                      |
| VTE = venózní tromboembolická událost (DVT a/nebo PE)<br>*interval spolehlivosti 95% pro rozdíly v léčbě celkové VTE byly:<br>- sodná sůl enoxaparinu jednou denně oproti heparinu (-3,0 až 3,5)<br>- sodná sůl enoxaparinu každých 12 hodin oproti heparinu (-4,2 až 1,7). |                                                                                                |                                                                                               |                                                              |

Velké krvácení bylo 1,7 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c., 1,3 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně a 2,1 % ve skupině s heparinem.

#### *Léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST*

V rozsáhlé multicentrické studii bylo zařazeno 3 171 pacientů v akutní fázi nestabilní anginy pectoris nebo non-Q infarktu myokardu, byli randomizováni do dvou skupin tak, že pacienti v jedné skupině dostávali spolu s kyselinou acetylsalicylovou (100 až 325 mg jednou denně) buď s.c. injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin nebo i.v. nefrakcionovaný heparin upravený podle aPTT. Pacienti museli být hospitalizováni minimálně 2 dny a maximálně 8 dní, až do klinické stabilizace, revaskularizační procedury nebo propuštění z nemocnice. Pacienti museli být sledováni po dobu 30 dní. Sodná sůl enoxaparinu v porovnání s heparinem statisticky významně snížil kombinovaný výskyt anginy pectoris, infarktu myokardu a smrti s poklesem 19,8 až 16,6 % (redukce relativního rizika 16,2 %) v den 14. Tato redukce v kombinovaném výskytu přetrvávala po 30 dnech (od 23,3 do 19,8 %; redukce relativního rizika 15 %).

Pokud jde o velké krvácení, nebyly zjištěny žádné rozdíly, i přes to, že v krvácení v místě vpichu subkutánní injekce bylo častější.

#### *Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST-segmentu*

V rozsáhlé multicentrické studii bylo 20 479 pacientů se STEMI vhodných na fibrinolytickou léčbu randomizovaných do dvou skupin; v jedné skupině dostali sodnou sůl enoxaparinu jako jednu bolusovou i.v. dávku 3000 IU (30 mg) plus subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a následně každých 12 hodin subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a ve druhé skupině dostávali intravenózně nefrakcionovaný heparin upravený podle aPTT po dobu 48 hodin. Všichni pacienti byli také léčeni kyselinou acetylsalicylovou po dobu minimálně 30 dní. Strategie dávkování sodné soli enoxaparinu byla přizpůsobena pro pacienty se závažně zhoršenou funkcí ledvin a u starších pacientů ve věku nad 75 let. Subkutánní injekce sodné soli enoxaparinu se podávaly do té doby, než byl pacient propuštěn z nemocnice nebo po dobu maximálně 8 dní (podle toho, k čemu došlo dříve).

4716 pacientů se podrobilo perkutánní koronární intervenci, přičemž dostávali antitrombotickou podpůrnou léčbu zaslepenými léky studie. Proto pro pacienty léčené sodnou solí enoxaparinu musela

být vykonána PCI se sodnou solí enoxaparinu (žádná změna), přičemž byl použit režim stanový v předcházejících studiích, t.j. žádné další dávkování, pokud od posledního subkutánního podání do insulace balónu uplynulo méně než 8 hodin; i.v. bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu, pokud od posledního subkutánního podání do insulace balónu uplynulo více než 8 hodin. Sodná sůl enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem statisticky významně snížil výskyt primárního endpointu – smrti z jakékoliv příčiny nebo opakovaný infarkt myokardu v prvních 30 dnech po randomizaci [9,9 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu v porovnání s 12,0 % ve skupině s nefrakcionovaným heparinem] při redukci relativního rizika 17 % ( $p < 0,001$ ). Benefity léčby sodnou solí enoxaparinu (zjevné ve více ukazatelech účinnosti) se objevily už za 48 hodin, kdy redukce relativního rizika re-infarktu myokardu byla 35 % v porovnání s léčbou nefrakcionovaným heparinem ( $p < 0,001$ ). Benefit sodné soli enoxaparinu v primárním ukazateli byl konzistentní v rámci klíčových podskupin i v rámci věku, pohlaví, lokalizace infarktu, anamnézy diabetu, anamnézy předcházejícího infarktu myokardu, typu použitého fibrinolytika a času do léčby studijním lékem. Zjistil se statisticky významný benefit léčby sodnou solí enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem u pacientů, kteří se podrobili perkutánní koronární intervenci v průběhu 30 dní po randomizaci (23% redukce relativního rizika) nebo kteří byli léčeni konzervativně (farmakologicky) (15% redukce relativního rizika,  $p = 0,27$  pro interakci). Výskyt sdruženého ukazatele, kterým bylo úmrtí, re-infarkt nebo intrakraniální hemoragie na 30. den (měřeno jako čistý klinický benefit) byl statisticky významně nižší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu (10,1 %) v porovnání s heparinem (12,2 %), to představuje 17% redukci relativního rizika v přínos léčby sodnou solí enoxaparinu. Výskyt velkého krvácení po 30 dnech byl statisticky významně vyšší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu (2,1 %) oproti skupině s heparinem (1,4 %). Vyšší výskyt gastrointestinálního krvácení byl podobný v obou skupinách (0,8 % se sodnou solí enoxaparinu oproti 0,7 % s heparinem). Prospěšný účinek sodné soli enoxaparinu na primární cíl pozorovaný během prvních 30 dní se zachoval po dobu 12 měsíců.

#### *Porucha funkce jater*

Podle literárních údajů se používání sodné soli enoxaparinu v dávce 4 000 IU (40 mg) u pacientů s cirhózou (Child-Pugh třída B-C) zdá být v prevenci trombózy portálové žíly bezpečné a účinné. Třeba podotknout, že literární studie mohou mít určitá omezení. U pacientů s poruchou funkce jater je potřebná opatrnost, protože tito pacienti mají vyšší potenciál krvácení (viz bod 4.4) a u pacientů s cirhózou (Child-Pugh třída A, B, C) se žádné studie týkající se formálního stanovení dávky neuskutečnily.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Všeobecná charakteristika

Farmakokinetické parametry sodné soli enoxaparinu byly studovány především ve vztahu k časovému průběhu plazmatické anti-Xa a anti-IIa aktivity, a to v doporučených dávkách po jednorázovém nebo opakovaném subkutánním a po jednorázovém intravenózním podání.

Kvantitativní stanovení anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických účinků bylo provedeno validovanými amidolytickými metodami.

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost sodné soli enoxaparinu po jeho subkutánní aplikaci je na základě anti-Xa aktivity blízka 100%.

Mohou se použít různé dávky, formy a dávkovací režimy.

Průměrné maximální plazmatické anti-Xa aktivity je dosaženo za 3 až 5 hodin po subkutánní aplikaci a dosahuje přibližně 0,2; 0,4 a 1,0 a 1,3 IU/ml po jednorázové subkutánní aplikaci dávky 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg a 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg and 1,5 mg/kg) v uvedeném pořadí.

Intravenózní bolusová dávka 3000 IU (30 mg), po které bezprostředně následuje dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánně každých 12 hodin, poskytuje počáteční vrchol hladiny faktoru anti-Xa 1,16 IU/ml ( $n=16$ ) a průměrná expozice odpovídá 88 % hladiny ve stabilizovaném stavu. Stabilizovaného stavu se dosahuje druhý den léčby.

Po opakovaném subkutánním podání 4 000 IU (40 mg) jednou denně a 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně u zdravých dobrovolníků je dosaženo ustáleného stavu 2. den při průměrné expozici asi o 15 % vyšší než po jednotlivé dávce. Po opakovaném subkutánním podání 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně je ustáleného stavu dosaženo 3.- 4. den při průměrné expozici o 65 % vyšší než po jednotlivé dávce a je dosaženo maximální plazmatické hladiny asi 1,2 IU/ml a minimální plazmatické hladiny 0,52 IU/ml.

Injekční objem a koncentrace dávky v rozmezí 100-200 mg/ml nemá vliv na farmakokinetické parametry u zdravých dobrovolníků. Farmakokinetika sodné soli enoxaparinu je po podání dávek vyšších než jsou doporučené dávky lineární. Proměnlivost v rámci organismu nebo mezi více pacienty je nízká. Po opakovaném s.c. podávání se akumulace nezjistila.

Plazmatická anti-IIa aktivita po subkutánním podání je přibližně 10krát nižší než anti-Xa aktivita. Průměrná maximální anti-IIa aktivita je pozorována přibližně 3 až 4 hodiny po subkutánní injekci a dosahuje 0,13 IU/ml po podání 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně resp. 0,19 IU/ml při podání 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně.

### Distribuce

Distribuční objem anti-Xa aktivity sodné soli enoxaparinu je asi 4,3 litrů a blíží se celkovému objemu krve.

### Biotransformace

Sodná sůl enoxaparinu se primárně metabolizuje v játrech desulfatizací a/nebo depolymerizací na složky s nižší molekulovou hmotností a výrazně nižší účinností.

### Eliminace

Sodná sůl enoxaparinu se vyznačuje nízkou clearance, průměrná anti-Xa plazmatická clearance činí 0,74 l/h po podání 150 anti Xa-IU/kg (1,5 mg/kg) ve formě 6hodinové intravenózní infuze.

Eliminace je jednofázová s eliminačním poločasem anti-Xa aktivity asi 5 hodin po jednorázovém subkutánním podání až asi 7 hodin po opakovaném podání sodné soli enoxaparinu.

Renální clearance aktivních fragmentů představuje přibližně 10 % podané dávky a celková renální exkrece aktivních a neaktivních fragmentů je 40 % dávky.

### Speciální skupiny pacientů

#### *Starší pacienti*

Výsledky analýzy farmakokinetických dat ukazují, že kinetický profil sodné soli enoxaparinu se při normálních renálních funkcích neliší u starších a mladších pacientů. Vzhledem ke skutečnosti, že se renální funkce s věkem zhoršují, může dojít u starších pacientů ke snížení eliminace sodné soli enoxaparinu (viz body 4.4, 4.2 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Ve studii, která proběhla u pacientů s pokročilou cirhózou léčených sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) jednou denně byl pokles v maximu anti-Xa aktivity spojený se vzestupem závažnosti poškození jater (hodnocené dle Child-Pugh kategorií). Tento pokles byl připisován hlavně poklesu hladiny ATIII, sekundárně snížené syntéze ATIII u pacientů s poruchou jater.

#### *Porucha funkce ledvin*

Lineární vztah mezi plazmatickou clearance anti-Xa a clearance kreatininu v rovnovážném stavu ukazuje, že zhoršení renálních funkcí vede ke snížení clearance sodné soli enoxaparinu. Po opakovaném s.c. podání 4 000 IU jednou denně je anti-Xa expozice hodnocená podle AUC v rovnovážném stavu mírně zvýšená u lehké (clearance kreatininu 50-80 ml/min) a při středně závažné až závažné (clearance kreatininu 30-50 ml/min) poruše funkce ledvin krajně zvýšená. U pacientů trpících těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu <30 ml/min) je AUC v ustáleném stavu po opakovaném podání 4 000 anti-Xa IU (40 mg) jednou denně s.c. signifikantně zvýšena (v průměru o 65 %) (viz body 4.4 a 4.2).

### *Hemodialýza*

Po jednorázovém i.v. podání sodné soli enoxaparinu v dávce 25 IU, 50 IU nebo 100 IU/kg (0,25; 0,5 nebo 1 mg/kg) byla jeho farmakokinetika podobná jako u kontrolované populace, avšak AUC byla dvakrát vyšší než u kontrolované populace.

### *Tělesná hmotnost*

V důsledku nižší, váze přizpůsobené clearance u obézních pacientů při subkutánní aplikaci, dochází u obézních zdravých dobrovolníků (BMI 30–48 kg/m<sup>2</sup>) po opakovaném subkutánním podání 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně k mírnému zvýšení průměrné AUC aktivity anti-Xa oproti kontrolní skupině neobézních pacientů, přestože maximální plasmatická hladina anti-Xa aktivity není zvýšena. U obézních pacientů je po subkutánním podání nižší hmotností ovlivněná clearance.

Při podání jednotlivé dávky 4 000 anti-Xa IU (40 mg) s.c. bez přizpůsobení dávky tělesné hmotnosti pacienta bylo pozorováno, že expozice anti-Xa je o 52 % vyšší u žen o hmotnosti <45 kg a o 27 % vyšší u mužů o hmotnosti <57 kg ve srovnání s pacienty s normální hmotností (viz bod 4.4).

### Farmakokinetické interakce

Mezi sodnou solí enoxaparinu a trombolitiky nebyly při současném podání pozorovány žádné farmakokinetické interakce.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve 13 týdenní studii toxicity, kde se podávala s.c. sodná sůl enoxaparinu potkanům a psům v dávce 15 mg/kg/den a v 26 týdenní studii toxicity, kde se podávala sodná sůl enoxaparinu s.c. a i.v. potkanům a opicím v dávkách 10 mg/kg/den se jiné nežádoucí účinky sodné soli enoxaparinu kromě antikoagulačního účinku neprokázaly.

Následující testy neprokázaly mutagenní účinky sodné soli enoxaparinu: Amesův test *in-vitro*, progresivní mutační test na buňkách myších lymfomů *in-vitro*, humánní lymfocytový test chromozomových aberací na kostní dřeni potkanů.

Studie vykonané u gravidních samic potkanů a králíků s dávkami sodné soli enoxaparinu do 30mg/kg/den neprokázaly žádné teratogenní účinky na fetotoxicitu. Po s.c. podání dávky nižší než 20 mg/kg/den neměla sodná sůl enoxaparinu vliv na fertilitu ani na reprodukční schopnosti potkaních samců a samic.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

#### Subkutánní injekce

Přípravek Thorinane by se neměl mísit s žádnou jinou injekcí nebo infuzí.

#### Intravenózní (bolusová) injekční technika je určena pouze pro indikaci akutního STEMI

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Předplněná injekční stříkačka

2 roky

Rekonstituovaný léčivý přípravek s roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) na injekci nebo 5% glukózou  
8 hodin

#### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

#### 6.5 Druh obalu a obsah balení

0,4 ml roztoku v injekční stříkačce z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly je uzavřeno chlorbutylovou pryžovou zátkou a žlutým polypropylenovým pístem.

Balení se 2 a 10 předplněnými injekčními stříkačkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

##### NÁVOD K POUŽITÍ: PŘEDNAPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

##### Jak si podáte injekci přípravku Thorinane

Pokud jste schopný(á) si podat tento lék sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se provést injekci samostatně, pokud jste v tom nebyl(a) vyškolen(a). Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

##### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Thorinane***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že lék uvnitř je čirý roztok. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento lék, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu ve vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, kolik budete aplikovat.
- Zkontrolujte si břicho, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, prosakování nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, promluvte si se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam lék aplikovat. Při každém podání změňte místo, kam aplikujete injekci – střídejte pravou a levou část Vašeho břicha. Tento lék by se měl aplikovat injekcí těsně pod kůži Vašeho břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určená pro jednorázové použití.

##### ***Návod pro samostatnou injekci přípravku Thorinane***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete aplikovat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli v relaxované poloze. Ujistěte se, že vidíte místo, kam budete injekci aplikovat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo postel s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně Vašeho břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm mimo Váš pupek a zevně směrem k Vaším bokům.

**Pamatujte:** Neaplikujte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem Vašeho pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Střídejte místo, kam injekci aplikujete, mezi pravým a levým bokem na Vašem břiše, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce aplikovala.

- 4) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhoďte. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

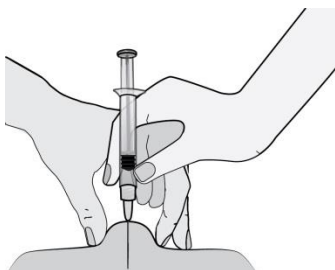


**Nestlačujte** píst před aplikací injekce, abyste odstranil(a) vzduchové bubliny. To může vést ke ztrátě léku. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

- 5) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

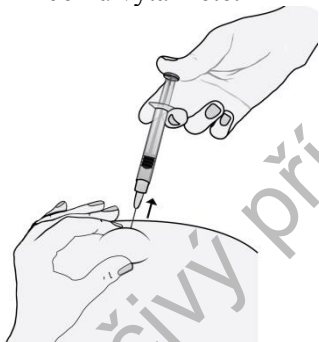
**Dbejte na přidržení kožní řasy v průběhu injekce.**

- 6) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte celou délku jehly do kožní řasy.



- 7) Zatlačte na píst prstem. Tím se lék aplikuje do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy v průběhu injekce.

- 8) Jehlu vytáhněte.



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po aplikaci injekce.**

- 9) Vyhod'te použitou stříkačku s jejím ochranným pouzdem do poskytnuté nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, dejte ji svému lékaři nebo sestře domácí péče, aby je zlikvidovala. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Techdow Pharma Netherlands B.V.

Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Nizozemsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/16/1131/003  
EU/1/16/1131/004

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. září 2016

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Léčivý přípravek již není registrován

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Thorinane 6000 IU (60 mg)/0,6 ml injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

10 000 IU/ml (100 mg/ml) injekční roztok

Každá předplněná injekční stříkačka obsahuje enoxaparinum natricum 6 000 IU anti-Xa aktivity (to odpovídá 60 mg) v 0,6 ml vody na injekci.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

Sodná sůl enoxaparinu je biologické léčivo získané alkalickou depolymerizací benzylesteru heparinu derivovaného z prasečí stěvní sliznice.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.  
Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Thorinane je indikován u dospělých:

- Prevence venózní tromboembolické nemoci v chirurgii u pacientů se středním nebo vysokým rizikem, zejména v ortopedické nebo všeobecné chirurgii, včetně chirurgie nádorových onemocnění.
- Prevence venózní tromboembolické nemoci u interních pacientů s akutním onemocněním (jako je akutní srdeční nedostatečnost, respirační selhání, těžké infekce nebo revmatické onemocnění) a sníženou pohyblivostí a zvýšeným rizikem vzniku venózní tromboembolické příhody.
- Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonární embolie (PE), mimo PE, která by mohla vyžadovat tromboembolickou léčbu nebo operaci.
- Prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během dialýzy
- Akutní koronární syndrom:
  - Léčba nestabilní anginy pectoris a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou, která se užívá perorálně
  - Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) včetně pacientů, u kterých se plánuje konzervativní (farmakologická) léčba nebo pacientů s následnou intervenční léčbou – perkutánní koronární intervencí (PCI).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

*Prevence venózní tromboembolické choroby v chirurgii u pacientů se středním a vysokým rizikem.*

Individuální riziko tromboembolie pro pacienty je možné odhadnou pomocí validovaného modelu stratifikace rizika.

- U pacientů se středním rizikem tromboembolizmu je doporučená dávka 6 000 IU (20 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně ve formě subkutánní (s.c.) injekce. Při chirurgických výkonech se středním rizikem se ukázalo jako účinné a bezpečné začít podávat sodnou sůl enoxaparinu 6000 IU (60 mg) před operací (2 hodiny před).
- U pacientů se středním rizikem je potřebné pokračovat v léčbě sodnou solí enoxaparinu minimálně 7-10 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Je potřeba pokračovat v profylaxi až do chvíle výrazného zlepšení snížené mobility.
- U pacientů s vysokým rizikem tromboembolie je doporučená dávka 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně subkutánní (s.c.) injekcí se začátkem přednostně 12 hodin před operací. Pokud je potřeba dřívější předoperační profylaktické iniciace než 12 hodin (např. pacient s vysokým rizikem čekající na odloženou ortopedickou operaci), poslední injekce se nemá podat později než 12 hodin před operací a pokračovat 12 hodin po operaci.
  - U pacientů podrobujících se velké ortopedické operaci se doporučuje prodloužit tromboprofylaxi až na 5 týdnů.
  - U pacientů s vysokým rizikem venózní tromboembolie (VTE) podrobujících se břišní nebo pánevní operaci kvůli nádorovému onemocnění se doporučuje prodloužit profylaxii až na 4 týdny.

#### *Profylaxie venózní tromboembolie u interních pacientů*

Doporučená dávka sodné soli enoxaparinu je 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. injekcí  
Léčba sodnou solí enoxaparinu se předepisuje nejméně 6 až 14 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Přínos léčby trvající déle než 14 dní se nepotvrdil.

#### *Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonární embolie (PE)*

Sodná sůl enoxaparinu se může podávat s.c. injekcí buď jednou denně 150 IU/kg (1,5 mg/kg) nebo dvakrát denně 100 IU/kg (1 mg/kg).

Režim musí zvolit lékař na základě individuálního posouzení a vyhodnocení rizika tromboembolie a rizika krvácení. Dávkovací režim 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně se má použít u nekomplikovaných pacientů s nízkým rizikem rekurence VTE. U všech ostatních pacientů, jako jsou pacienti s obezitou, symptomatickou PE, onkologickým onemocněním, rekurentním VTE nebo proximální trombózou (vena iliaca) se má použít dávkovací režim 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně.

Léčba sodnou solí enoxaparinu se předepisuje průměrně na 10 dní. Léčbu perorálními antikoagulancii je třeba začít, když je to vhodné (viz „Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a perorálními antikoagulancii“ na konci bodu 4.2).

#### *Prevence tvorby trombů během hemodialýzy*

Doporučená dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) sodné soli enoxaparinu.

U pacientů s vysokým rizikem krvácení se musí dávka snížit na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) při dvojitém cévním přístupu nebo na 75 IU/kg (0,75 mg/kg) při jednoduchém cévním přístupu.

Během dialýzy se má sodná sůl enoxaparinu zavést do arteriální linky na začátku dialýzy. Účinek této dávky je obvykle dostatečný pro 4-hodinovou dialýzu, pokud se však zjistí přítomnost fibrinových prstenců, například při dialýze trvající déle než je běžné, může se podat další dávka 50 IU až 100 IU/kg (0,5 až 1 mg/kg)

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se pacientů používajících sodnou sůl enoxaparinu k profylaxi nebo k léčbě v průběhu podávání hemodialýzy.

#### *Akutní koronární syndrom: léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) a akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI)*

- K léčbě nestabilní anginy a NSTEMI je doporučená dávka sodné soli enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin subkutánní injekcí podávanou v kombinaci s antiagregační léčbou.

Léčbu je třeba podávat minimálně 2 dny a pokračovat v ní až do klinické stabilizace. Obvykle je délka léčby 2 až 8 dní.

- Všem pacientům se doporučuje podávat kyselinu acetylsalicylovou, pokud není kontraindikována, s počáteční dávkou 150-300 mg (u pacientů bez předcházející léčby kyselinou salicylovou) a udržovací dávkou 75-325 mg/den, která se podává dlouhodobě bez ohledu na strategii léčby
- K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) je doporučená dávka sodné soli enoxaparinu jedna bolusová dávka 3000 IU (30mg) podaná intravenózně (i.v.) plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánně (s.c.). Následně se podává dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodin (s omezením maximálně na 10 000 IU (100 mg) na každou z prvních dvou dávek podaných s.c.). Současně se má podávat vhodná antiagregační léčba, jako je perorální podávání kyseliny acetylsalicylové (75 až 325 mg jednou denně) pokud není kontraindikována. Doporučuje se, aby léčba sodnou solí enoxaparinu trvala 8 dní nebo do té doby, než pacient přejde do ambulantní léčby, podle toho, co nastane dříve. Pokud se sodná sůl enoxaparinu podává v časovém rozmezí 15 minut před a 30 minut po začátku fibrinolytické léčby
  - Dávkování u pacientů ve věku  $\geq 75$  let je uvedeno v bod „Starší pacienti“.
  - U pacientů léčených perkutánní koronární intervencí (PCI) není potřebná žádná dodatečná dávka, pokud by byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána subkutánně před méně než osmi hodinami před insuflací balónu. Pokud byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána subkutánně před více než osmi hodinami před insuflací balónu, musí se podat dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu jako i.v. bolusová dávka

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost sodné soli enoxaparinu u pediatrických pacientů nebyla stanovena.

#### *Starší pacienti:*

Pro všechny indikace kromě STEMI, u starších pacientů není potřebná úprava dávky, s výjimkou případů s poruchou funkce ledvin (viz bod „porucha funkce ledvin“ a bod 4.4).

K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu u pacientů ve věku 75 a více let, se počáteční i.v. bolusová dávka nesmí použít. Začněte dávkování subkutánní aplikací 75 IU/kg (0,75 mg/kg) každých 12 hodin (s omezením na maximum 7500 IU (75 mg) jen pro každou z prvních dvou dávek podaných subkutánně, potom pro zbývající další dávky je doporučené dávkování 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutánně). Dávkování u starších pacientů s poruchou funkce ledvin je uvedeno níže v bodu „Porucha funkce ledvin“ a v bod 4.4.

#### *Porucha funkce jater:*

U pacientů s poruchou funkce jater jsou k dispozici jen omezené údaje (viz body 5.1 a 5.2) a je třeba u nich postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2)*

- Závažná porucha funkce ledvin.
- Sodná sůl enoxaparinu se nedoporučuje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu  $<15$  ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci, kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy.

Tabulka s dávkováním pro pacienty se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [15-30] ml/min):

| Indikace                                 | Dávkování                                               |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Prevence venózní tromboembolické choroby | 2 000 IU (20 mg) s.c. jednou denně                      |
| Léčba DVT a PE                           | 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně |

|                                                    |                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Léčba anginy a NSTEMI                              | 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně                                                                                             |
| Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku do 75 let)  | 1 x 3 000 IU (30 mg) i.v. bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. každých 24 hodin |
| Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku nad 75 let) | Bez i.v. úvodního bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. každých 24 hodin            |

Úprava doporučeného dávkování se nevztahuje na indikaci týkající se hemodialýzy.

- Mírná a středně závažná porucha funkce ledvin.

Ačkoliv nejsou doporučeny úpravy dávkování u pacientů se středně závažnou (clearance kreatininu 30-50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min) poruchou funkce ledvin, je vhodné pečlivé klinické monitorování.

#### Způsob podání

THORINANE (a související názvy) se nesmí podávat intramuskulárně.

K profylaxi venózní tromboembolické choroby po chirurgickém zákroku, k léčbě DVT a PE, k léčbě nestabilní anginy a NSTEMI se sodná sůl enoxaparinu podává s.c. injekcí.

- Při akutním STEMI se léčba začíná jednou i.v. bolusovou injekcí, po které hned následuje s.c. injekce.
- K prevenci tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy se podává do arteriální linky dialyzačního obvodu.

Předplněná injekční stříkačka je připravená na okamžité použití.

Při používání ampulek nebo vícedávkových injekčních lahviček se doporučuje použít tuberkulinovou injekční stříkačku nebo ekvivalent, aby se tím zabezpečilo, že bude do injekční stříkačky natáhnut správný objem léku.

- s.c. injekční technika:

Injekce sodné soli enoxaparinu se má podávat pacientovi přednostně v ležící poloze hlubokou s.c. injekcí.

Pokud používáte předplněnou injekční stříkačku, před podáním injekce z ní neodstříkujte vzduchovou bublinu, aby se zabránilo ztrátám léku. Pokud je potřeba upravit množství léku, které se má podat, podle tělesné hmotnosti pacienta, použijte na dosažení požadovaného množství kalibrovanou injekční stříkačku a přebytečné množství zlikvidujte. Uvědomte si, že v některých případech není možné dosáhnout přesné dávky kvůli kalibraci dílků na injekční stříkačce, v tu chvíli je potřeba objem zaokrouhlit na nejbližší hodnotu.

Injekce se má podat do levé a pravé anterolaterální nebo posterolaterální části břišní stěny.

Celá délka jehly se zavede kolmo do kožního záhybu vytvořeného mezi palcem a ukazovákem. Kožní záhyb se nemá uvolnit do chvíle, kdy injekce je kompletně aplikována. Po podání injekce místo podání nemasírujte.

Poznámka pro předplněné injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem: bezpečnostní systém se aktivuje na konci injekce (viz pokyny v bodu 6.6)

Pokud si pacient bude subkutánní injekci aplikovat sám, je jej potřeba upozornit, aby si velice pozorně přečetl pokyny v příbalové informaci, která je součástí balení léku.

- i.v. (bolus) injekce (jen pro indikaci STEMI):

Při akutním STEMI se léčba začíná jednou i.v. bolusovou injekcí, za kterou ihned následuje s.c. injekce.

Při i.v. injekci se může použít buď vícedávková injekční lahvička nebo předplněná injekční stříkačka. Sodná sůl enoxaparinu se má podat do i.v. linky. Nemá se míchat ani podávat spolu s jinými léky. Na zabránění možností smíchání sodné soli enoxaparinu s jinými léky se musí vybraný intravenózní přístup před i po aplikaci sodné soli enoxaparinu promýt dostatečným množstvím solného roztoku nebo roztoku dextrózy na vyčištění přístupu pro lék. Sodná sůl enoxaparinu se může bezpečně podat spolu s normálním roztokem chloridu sodného (fyziologický roztok) (0,9%) nebo s 5% vodným roztokem dextrózy.

- Úvodní bolus 3 000 IU (30 mg)

Pro úvodní bolus 3000 IU (30 mg) podávaný pomocí kalibrované předplněné injekční stříkačky odstříknete nadbytečný objem, tak aby stříkačka obsahovala pouze 3000 IU (30 mg) sodné soli enoxaparinu. Dávku 3000 IU (30 mg) lze pak podat přímo do intravenózní linky.

- Pokud se u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci (PCI) uskutečnilo poslední s.c. podání sodné soli enoxaparinu více než 8 hodin před insuflací balónku

Pro pacienty léčené pro PCI se má podat dostatečný i.v. bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) a to tehdy, pokud byla sodná sůl enoxaparinu podána před více než 8 hodinami před insuflací balónku.

Pro zajištění přesného odměření malého objemu injekce se doporučuje naředit léčivý přípravek na 300 IU/ml (3 mg/ml).

K dosažení koncentrace 300 IU/ml (3 mg/ml) při použití předplněných injekčních stříkaček obsahujících 6000 IU (60 mg) sodnou sůl enoxaparinu se doporučuje použít infuzní vak o objemu 50 ml (např. použít fyziologický roztok (0,9%) nebo 5% vodný roztok dextrózy) následujícím způsobem: Stříkačkou odeberte z infuzního vaku 30 ml roztoku a tento odebraný roztok odstraňte. Celý obsah předplněné injekční stříkačky obsahující 6000 IU (60 mg) sodné soli enoxaparinu vstříknete do vaku ke zbývajícím 20 ml roztoku. Obsah vaku jemně promíchejte. Naberte požadovaný objem naředěného roztoku do stříkačky určené k podání roztoku do intravenózní linky.

Po ukončení ředění lze vypočítat potřebný objem, který má být podán v injekci, pomocí následujícího vzorce: [objem naředěného roztoku (ml) = hmotnost pacienta (kg) x 0,1] nebo podle níže uvedené tabulky. Doporučuje se provádět ředění roztoku bezprostředně před použitím

Objem roztoku, který má být po naředění podán do i.v. linky v koncentracii 300 IU (3 mg) /ml.

| Hmotnost | Požadovaná dávka 30 IU/kg<br>(0,3 mg/kg) | objem, který má být<br>podán po naředění na<br>konečnou koncentraci<br>300 IU (3 mg) / ml |      |
|----------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| [kg]     | IU                                       | [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  |

| <b>Hmotnost</b> | <b>Požadovaná dávka 30 IU/kg<br/>(0,3 mg/kg)</b> | <b>objem, který má být<br/>podán po naředění na<br/>konečnou koncentraci<br/>300 IU (3 mg) / ml</b> |             |
|-----------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>[kg]</b>     | <b>IU</b>                                        | <b>[mg]</b>                                                                                         | <b>[ml]</b> |
| 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          |

- Injekce do arteriální linky::

Injekce je podávána do arteriální linky dialyzačního obvodu pro prevenci tvorby trombu během hemodialýzy v mimotělním oběhu.

#### Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antikoagulancii

- *Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antagonisty vitamínu K (VKA)*

Je nutné zintenzivnit klinické monitorování a laboratorní testy [protrombinový čas vyjádřený jako International Normalized Ratio (INR)] s cílem sledovat účinek VKA.

Vzhledem k časovému interval, než VKA dosáhne svého maximálního účinku, léčba sodnou solí enoxaparinu musí pokračovat v konstantní dávce tak dlouho, dokud je to nutné pro udržení INR v požadovaném terapeutickém rozsahu v dané indikaci ve dvou po sobě jdoucích testech.

U pacientů léčených VKA je potřebné léčbu VKA ukončit a první dávku sodné soli enoxaparinu podat tehdy, když INR poklesne pod terapeutický rozsah.

- *Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a přímými perorálními antikoagulancii (DOAC)*

U pacientů, kteří dostávají v současnosti sodnou sůl enoxaparinu, je potřebné ukončit tuto léčbu a začít s užíváním DOAC od 0 do 2 hodin před časem určeným původně k podání další dávky sodné soli enoxaparinu, dávkování DOAC se má použít tak, jak je uvedeno v jeho SPC.

U pacientů, kteří užívají v současnosti DOAC, se má první dávka sodné soli enoxaparinu podat v čase, kdy se původně měla podat další dávka DOAC.

#### Podání při spinální/epidurální anestezii nebo lumbální punkci

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulancia v kontextu epidurální/spinální anestezie nebo lumbální punkce, musí být prováděno důsledné neurologické monitorování kvůli riziku neuraxiálních hematomů (viz bod 4.4)

*-Při dávkování použitým k prevenci*

Mezi poslední injekcí sodné soli enoxaparinu při profylaktickém dávkování a zavedením jehly nebo katetru se musí zachovat časový interval bez punkce nejméně 12h.

Při kontinuálních technikách se má zachovat podobný posun nejméně 12 hodin před odstraněním katetru.

Pro pacienty s clearance kreatininu [15 – 30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 24 hodin.

Začít léčbu sodnou solí enoxaparinu v dávce 6 000 IU (60 mg) 2 hodiny před operací není kompatibilní s neuraxiální anestézií.

*-Při dávkách používaných k léčbě*

Mezi poslední injekcí sodné soli enoxaparinu při léčebných dávkách a zavedením jehly nebo katetru se musí zachovat časový interval bez punkce nejméně 24 hodin (viz bod 4.3).

Při kontinuálních technikách se má zachovat podobný posun nejméně 24 hodin před odstraněním katetru.

Pro pacienty s clearance kreatininu [15-30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 48 hodin.

Pacienti dostávající dávky dvakrát denně (t.j. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dvakrát denně nebo 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně) mají vynechat druhou dávku sodné soli enoxaparinu kvůli umožnění dostatečného časového posunu pro zavedení nebo odstranění katetru.

Hladina anti-Xa je v těchto časových bodech stále ještě detekovatelná a toto posunutí negarantuje, že se zabrání vytvoření neuraxiálního hematomu.

Stejně je potřeba zvážit posunutí času podle podání sodné soli enoxaparinu o nejméně 4 hodiny po spinální/epidurální punkci nebo po odstranění katetru. Tento časový posun musí vycházet z vyhodnocení poměru prospěch – riziko s ohledem na riziko trombózy i krvácení v kontextu léčby a rizikových faktorů konkrétního pacienta.

### 4.3 Kontraindikace

Sodná sůl enoxaparinu je kontraindikován u pacientů:

- hypersenzitivita na sodnou sůl enoxaparinu nebo jeho deriváty včetně ostatních nízkomolekulárních heparinů (LMWH) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- s anamnézou na heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT) zprostředkovanou imunitou za posledních 100 dní nebo s přítomností cirkulujících protilátek (viz bod 4.4);
- s aktivním klinicky signifikantním krvácením a stavy s vysokým rizikem krvácení, včetně nedávné cévní mozkové příhody s krvácením, se žaludečními vředy, s přítomností maligního novotvaru s vysokým rizikem krvácení, nedávnou operací mozku, páteře nebo očí, se známým nebo podezřením na varixy jícnu, s arteriovenózními malformacemi, s vaskulárním aneurysmem nebo s velkými intraspinálními a intracerebrálními vaskulárními abnormalitami;
- při spinální nebo epidurální anestezii nebo lokálně-regionální anestezii, pokud se sodná sůl enoxaparinu použila v předcházejících 24 hodinách (viz. bod 4.4).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### • Obecně:

Nízkomolekulární hepariny (LMWH) nelze volně zaměňovat (jednotku za jednotku) se sodnou solí sodné soli enoxaparinu. Tyto léky se liší svým výrobním postupem, molekulární hmotností, specifickou anti Xa aktivitou a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkováním a klinickou účinností a bezpečností. Následkem toho mají rozdílnou farmakokinetiku a biologickou aktivitu (například antitrombinové aktivity, interakci s trombocyty). Je třeba proto zvláště věnovat pozornost návodu k použití pro každý přípravek.

- *Anamnéza HIT (>100 dní)*

Používání sodné soli enoxaparinu u pacientů s anamnézou imunitou zprostředkované HIT za posledních 100 dní nebo při přítomnosti cirkulujících protilátek je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Cirkulující protilátky mohou přetrvávat několik let.

U pacientů s anamnézou (>100 dní) heparinem indukované trombocytopenie bez přítomnosti cirkulujících protilátek se má sodná sůl enoxaparinu používat s mimořádnou opatrností. V takovémto případě je možné rozhodnout o použití sodné soli enoxaparinu jen po pečlivém vyhodnocení poměru přínosu a rizika a po zvážení možnosti neheparinové alternativní léčby (např. danaparoid sodný nebo lepirudin).

- *Monitorování počtu trombocytů*

I u nízkomolekulárních heparinů existuje riziko trombocytopenie vyvolané protilátkami indukovanými heparinem. Pokud dojde k trombocytopenii, vyskytne se obvykle mezi 5. a 21. dnem po zahájení léčby sodnou solí enoxaparinu.

Riziko HIT je vyšší u pacientů po operaci a nejvíce po operaci srdce a u onkologických pacientů.

Proto se doporučuje změřit počet trombocytů na začátku léčby sodnou solí enoxaparinu a potom měřit pravidelně v průběhu léčby.

Pokud existují klinické příznaky připomínající HIT (nová epizoda arteriálního a/nebo venózního tromboembolizmu, bolestivé kožní léze v místě injekce, alergické nebo anafylaktické reakce na léčbu), je potřeba změřit počet trombocytů. Pacienti musí být informováni, že takové příznaky se mohou objevit a v takovém případě musí informovat svého lékaře.

V praxi, pokud se potvrdí signifikantní pokles počtu trombocytů (30 až 50% z výchozí hodnoty), léčba sodnou solí enoxaparinu se musí okamžitě ukončit a pacient musí přejít na jinou, alternativní neheparinovou antikoagulační léčbu.

- *Krvácení*

Stejně jako při jiných antikoagulanciích, ve kterémkoliv místě se může vyskytnout krvácení. Pokud se vyskytne, je nutné vyšetřit původ krvácení a začít vhodnou léčbu. Stejně jako při jiné antikoagulační léčbě, sodná sůl enoxaparinu se má použít s opatrností při stavech se zvýšeným potenciálem krvácení, jako je například:

- Porucha hemostázy,
- peptický vřed v anamnéze,
- nedávno prodělaná ischemická cévní mozková příhoda,
- těžká arteriální hypertenze,
- nedávná diabetická retinopatie,
- neurologický nebo oftalmologický chirurgický výkon,
- souběžně podávané léky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.5).

- *Laboratorní vyšetření*

Při podávání v dávkách za účelem profylaxie venózní tromboembolie neovlivňuje sodná sůl enoxaparinu signifikantně čas krvácivosti ani ostatní komplexní koagulační testy, nemá vliv na agregaci trombocytů ani neovlivňuje významně vazbu fibrinogenu na trombocyty.

Při použití vyšších dávek se může vyskytnout prodloužení aktivovaného parciálního trombolplastinového času (APTT) či aktivovaného času koagulace (ACT). Toto prodloužení a zvýšený antitrombotický účinek však nejsou v lineárním vztahu a proto nejsou vhodné k monitoraci aktivity sodné soli enoxaparinu.

- *Spinální/epidurální anestezie nebo lumbální punkce*

Spinální/epidurální anestezie se nesmí dělat v průběhu 24 hodin od podání sodné soli enoxaparinu v terapeutických dávkách (viz bod 4.3).

Při souběžném použití sodné soli enoxaparinu a spinální/epidurální anestezie nebo spinální punkci byly hlášeny případy neuroaxiálních hematomů, které vedly k dlouhodobému nebo trvalému ochrnutí. Tyto případy jsou výjimečné při dávce 6 000 anti-Xa IU (60 mg) subkutánně 1 x denně či nižší. Riziko může být vyšší při podávání vyšších dávek sodné soli enoxaparinu, při užití pooperačních epidurálních

katetrů nebo při současném podávání přípravků ovlivňujících hemostázu, jako jsou NSAID, opakovaných epidurálních/spinálních punkcích nebo u pacientů s anamnézou spinálních operací nebo se spinální deformitou.

Při souběžném použití sodné soli enoxaparinu a epidurální/spinální anestezii nebo analgezii nebo spinální punkci, je potřebné vzít v úvahu farmakokinetický profil sodné soli enoxaparinu (viz bod 5.2). Zavedení a odstranění katetru nebo lumbální punkce je nejvhodnější provést v době, kdy je antikoagulační aktivita sodné soli enoxaparinu nízká, přesné načasování pro dosažení dostatečně nízké antikoagulační aktivity u konkrétního pacienta však není známo. U pacientů s clearance kreatininu [15 až 30 ml/min] je potřebné zvažovat i další okolnosti, protože eliminace sodné soli enoxaparinu trvá déle (viz bod 4.2).

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulancia v kontextu epidurální/spinální anestezie nebo analgezie, lumbální punkce, musí být prováděno časté monitorování, aby se zaznamenaly veškeré známky a příznaky neurologické poruchy, jako například bolesti zad v bederní oblasti páteře, senzorické a motorické poruchy (znecitlivění nebo slabost dolních končetin), porucha funkce střeva nebo močového měchýře. Pacienty je třeba poučit, aby ihned informovali svého lékaře, pokud zaznamenají některé z výše zmíněných znaků a příznaků. V případě podezření na příznaky hematomu v míšním kanálu je nutno provést urgentní diagnostiku a zahájit léčbu včetně provedení míšní dekomprese, i přesto, že tato léčba nemusí zabránit nebo zvrátit neurologické následky.

- *Nekróza kůže / kožní vaskulitida*

Při LMWH byla hlášena nekróza kůže a kožní vaskulitida, v takových případech je třeba okamžitě léčbu ukončit.

- *Perkutánní koronární revaskularizace*

Pro zmírnění rizika krvácení hrozícího po vyjmutí cévního zavaděče po katetrizaci prováděné během léčby nestabilní anginy pectoris, non-Q (NSTEMI) infarktu myokardu a akutního infarktu myokardu s ST elevací (STEMI), důsledně dodržujte doporučené intervaly mezi dávkami sodné soli enoxaparinu. Je to důležité k dosažení hemostázy v místě punkce po PCI. V případě použití uzavírajícího zařízení může být sheat odstraněn okamžitě. Pokud je použita manuální kompresní metoda, sheat by měl být odstraněn za 6 hodin po posledním i.v./s.c. podání sodné soli enoxaparinu. Pokud by měla léčba sodnou solí enoxaparinu pokračovat, další dávka by neměla být podána dříve než 6 až 8 hodin po odstranění sheatu. V místě výkonu mají být sledovány známky krvácení či vytváření hematomu.

- *Akutní infekční endokarditida*

U pacientů s akutní infekční endokarditidou se používání heparinu obvykle nedoporučuje kvůli riziku krvácení do mozku. Pokud se jeho použití považuje za absolutně nevyhnutelné, rozhodnutí je třeba udělat jen po pečlivém individuálním posouzení poměru přínosu a rizika.

- *Umělá srdeční mechanická chlopeč*

Používání sodné soli enoxaparinu u pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní za účelem tromboprofylaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. U pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým byla podávána sodná sůl enoxaparinu za účelem tromboprofylaxe, se zaznamenaly ojedinělé případy trombózy umělé srdeční chlopně. Nejasné okolnosti, včetně základního onemocnění a nedostatečných klinických údajů, omezují zhodnocení těchto případů. Některé z těchto případů byly těhotné ženy, u kterých trombóza způsobila smrt matky i plodu.

- *Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní*

Používání sodné soli enoxaparinu u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní za účelem tromboprofylaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. V klinické studii s těhotnými ženami s umělou mechanickou chlopní, kde se podávala sodná sůl enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně za účelem snížení rizika tromboembolie, došlo ve 2 z 8 žen k tvorbě krevních sraženin, kteréablokovaly chlopeč a způsobily smrt matky a plodu. Po uvedení léku na trh se u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým se podával profylakticky sodnou sůl enoxaparinu,

zaznamenaly ojedinělé případy trombózy chlopně. Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní mohou být vystaveny vyššímu riziku tromboembolie.

- *Starší pacienti*

Při podávání profylaktických dávek se nepozorovala zvýšená tendence ke krvácení.

Starší pacienti (hlavně 80 a více let) mohou být při podávání terapeutických dávek sodné soli enoxaparinu vystaveni vyššímu riziku komplikací s krvácením. Doporučuje se proto pečlivé klinické sledování a u pacientů starších 75 let léčených na STEMI je možné zvážit snížení dávky (viz body 4.2 a 5.2).

- *Porucha funkce ledvin*

Pacienti s poruchou funkce ledvin jsou vystaveni vyššímu účinku sodné soli enoxaparinu, čímž se zvyšuje riziko krvácení. U těchto pacientů se doporučuje pečlivé klinické monitorování a mohlo by se zvážit i biologické monitorování měřením anti-Xa aktivity (viz body 4.2 a 5.2). Sodná sůl enoxaparinu se nedoporučuje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu  $<15$  ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během dialýzy.

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-30 ml/min) jsou vystaveni výrazně vyššímu účinku sodné soli enoxaparinu, proto se doporučuje úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimů (viz bod 4.2).

Pacientům se středně závažnou (clearance kreatininu 30-50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min) poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku.

- *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater je potřebná opatrnost při používání sodné soli enoxaparinu, a to kvůli zvýšenému potenciálu krvácení. Úprava dávky na základě monitorování hladiny anti-Xa není spolehlivá u pacientů s cirhózou jater a nedoporučuje se (viz bod 5.2).

- *Nízká hmotnost*

Pacienti s nízkou hmotností (ženy  $< 45$  kg, muži  $< 57$  kg) jsou při podávání profylaktických dávek sodné soli enoxaparinu (neupravených podle hmotnosti pacienta) vystaveni vyššímu účinku léku, to může vést k vyššímu riziku krvácení. Proto se doporučuje pečlivé sledování takových pacientů (viz bod 5.2).

- *Obézní pacienti*

Obézní pacienti mají vyšší riziko tromboembolizmu. Bezpečnost a účinnost profylaktických dávek u obézních pacientů ( $BMI > 30$  kg/m<sup>2</sup>) nebyla úplně stanovena a neexistuje konsenzus, pokud jde o úpravu dávek. U těchto pacientů je potřeba pečlivě sledovat projevy a příznaky tromboembolizmu.

- *Hyperkalemie*

Hepariny mohou potlačit sekreci aldosteronu v nadledvinách, což způsobuje hyperkalemii (viz bod 4.8), zejména u pacientů s diabetem mellitus, chronickým selháním ledvin, preexistující metabolickou acidózou, pacientů užívajících léky, o kterých víme, že zvyšují hladinu draslíku (viz bod 4.5). Je potřeba pravidelně monitorovat plazmatickou hladinu draslíku, zejména u rizikových pacientů.

- *Sledovatelnost léku*

Nízkomolekulární hepariny (LMWHs) jsou biologická léčiva. Zdravotnickým pracovníkem se doporučuje zaznamenat obchodní název, číslo šarže podaného léku do zdravotního záznamu pacienta s cílem zlepšit sledovatelnost LMWH.

### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tzn. je prakticky „bez sodíku“.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

### Nedoporučované lékové kombinace

- *Léky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.4)*

Před začátkem terapie sodnou solí enoxaparinu se doporučuje přerušit léčbu některými léky ovlivňujícími hemostázu, pokud nejsou striktně indikované. Pokud je kombinované použití indikované, je nezbytné při používání sodné soli enoxaparinu pečlivě příslušné klinické a laboratorní monitorování. K takovým léčivům patří:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně ketorolaku,
- jiná trombolytika (např. altepláza, retepláza, streptokináza, tenektepláza, urokináza) a antikoagulancia (viz bod 4.2).

### Lékové kombinace vyžadující opatrnost

S opatrností je možné souběžně se sodnou solí enoxaparinu podávat tyto léky:

- *Jiné léky ovlivňující hemostázu, jako jsou:*
  - inhibitory agregace trombocytů včetně kyseliny acetylsalicylové používané jako antiagregační lék (v dávce na kardioprotekci), klopido-grel, tiklopidin a antagonisty glykoproteinu IIb/IIIa indikované při akutním koronárním syndromu, kvůli riziku krvácení,
  - dextran 40,
  - systémové glukokortikoidy.
- *Léky zvyšující hladinu draslíku*

léky zvyšující sérovou hladinu draslíku se mohou požívat souběžně se sodnou solí enoxaparinu při pečlivém klinickém a laboratorním monitorování (viz body 4.4 a 4.8).

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

U lidí nejsou důkazy o průchodu sodné soli enoxaparinu placentární bariérou v druhém a třetím trimestru těhotenství. O prvním trimestru nejsou k dispozici žádné informace.

Studie na zvířatech neprokázaly známky fetotoxicity a teratogenity (viz bod 5.3). Zároveň také ukázaly, že přechod sodné soli enoxaparinu přes placentu je minimální.

Sodnou sůl enoxaparinu je možné používat během těhotenství jen, pokud lékař potvrdí jednoznačnou nezbytnost jeho použití.

Ženy, které dostávají sodnou sůl enoxaparinu během těhotenství, je potřeba pečlivě monitorovat, pokud jde o projevy krvácení nebo výrazné antikoagulace a upozornit je na riziko krvácení. Podle celkových údajů u těhotných žen neexistuje důkaz zvýšeného rizika krvácení, trombocytopenie nebo osteoporózy v porovnání s rizikem pozorovaným u žen, které nejsou těhotné, kromě rizika, které bylo pozorováno u těhotných žen s umělou srdeční chlopní (viz bod 4.4).

Pokud se plánuje epidurální anestezie, doporučuje se nejdříve ukončit léčbu sodnou solí enoxaparinu (viz bod 4.4).

### Kojení

Není známo, zda se nezměněná sodná sůl enoxaparinu vylučuje do lidského mateřského mléka. U potkanů během kojení je hladina sodné soli enoxaparinu nebo metabolitů v mléku velmi nízká. Perorální absorpce sodné soli enoxaparinu je nepravděpodobná. THORINANE (a související názvy) se může používat během kojení.

### Fertilita

Neexistují klinické údaje související s enoxapariem sodným týkající se fertility. Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sodná sůl enoxaparinu nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhr bezpečnostního profilu

Sodná sůl enoxaparinu byl hodnocen u více než 15 000 pacientů, kteří ho dostávali v klinických studiích. Studie zahrnovaly: 1776 případů profylaxe hluboké žilní trombózy po ortopedické nebo břišní operaci u pacientů s rizikem tromboembolických komplikací, 1169 případů profylaxe hluboké žilní trombózy u akutních pacientů se závažně omezenou mobilitou, 559 případů léčby hluboké žilní trombózy s pulmonární embolií nebo bez plicní embolie, 1578 případů léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu a 10176 případů léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI).

Režim podávání sodné soli enoxaparinu v těchto klinických studiích byl různý v závislosti na indikacích. Dávka sodné soli enoxaparinu v profylaxi hluboké žilní trombózy po operaci nebo u akutních pacientů se závažným omezením mobility byla 4 000 IU (40 mg) subkutánně jednou denně. V léčbě hluboké žilní trombózy (deep vein thrombosis, zkr. DVT) s pulmonární embolií (zkr. PE) nebo bez plicní embolie, dostávali pacienti buď dávku 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánně každých 12 hodin, nebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutánně jednou denně. V klinických studiích léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu byly podávány dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánně každých 12 hodin a v klinické studii léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI) byl dávkovací režim sodné soli enoxaparinu bolus 3 000 IU (30 mg) intravenózně a následně 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánně každých 12 hodin.

V klinických studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky krvácení, trombocytopenie a trombóza (viz bod 4.4 a „Výpis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

##### Seznam nežádoucích účinků

Další nežádoucí účinky pozorované v těchto klinických studiích a které byly hlášené po uvedení léku na trh (\* znamená reakce ze zkušenosti po uvedení léku na trh) jsou podrobněji uvedeny níže. Četnost výskytu je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každého orgánového systému jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

##### *Poruchy krve a lymfatického systému*

- časté: krvácení, hemoragická anémie\*, trombocytopenie, trombocytóza
- vzácné: eozinofilie\*
- vzácné: případy imunoalergické trombocytopenie s trombózou, u některých byla trombóza komplikovaná orgánovým infarktem nebo ischemií končetiny (viz bod 4.4).

##### *Poruchy imunitního systému*

- časté: alergická reakce
- vzácné: anafylaktické reakce včetně šoku\*

##### *Poruchy nervového systému*

- časté: bolest hlavy\*

##### *Poruchy cév*

- vzácné: spinální hematom\* (nebo neuraxiální hematom). Tyto reakce mají za následek různé stupně neurologického poškození včetně dlouhodobé nebo permanentní paralýzy (viz bod 4.4)

##### *Poruchy jater a žlučových cest*

- velmi časté: zvýšení jaterních enzymů (zejména transamináz > 3-násobek horní hranice normálu)
- méně časté: hepatocelulární poškození jater\*,
- vzácné: cholestatické poškození jater\*

#### *Poruchy kůže a podkoží*

- časté: kopřivka, pruritus, erytém
- méně časté: bulózní dermatitida
- vzácné: alopecie\*
- vzácné: kožní vaskulitida\*, kožní nekróza\* obvykle se vyskytuje v místě vpichu injekce (předchází jí obvykle purpura nebo erytematózní plaky, infiltrované a bolestivé).

Uzlíky (zatvrdliny) v místě injekce (zánětlivé uzlíky, které nebyly cystickým obalem enoxaparinu). Vymizí v průběhu několika dní a není třeba přerušovat léčbu.

#### *Poruchy kosterní a svalové soustavy a pojivové tkáně*

- vzácné: osteoporóza\* po dlouhodobé léčbě (více než 3 měsíce).

#### *Celkové poruchy a reakce v místě podání*

- časté: hematom v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce, jiné reakce v místě vpichu injekce (jako je edém, krvácení, hypersenzitivita, zánět, zhrubnutí, bolest nebo reakce)
- méně časté: lokální podráždění, kožní nekróza v místě vpichu injekce

#### *Laboratorní a funkční vyšetření*

- vzácné: hyperkalemie\*(viz body 4.4 a 4.5)

#### Výpis vybraných nežádoucích reakcí

##### *Krvácení*

Zahrnovalo velké krvácení, hlášené nejvýše u 4,2 % pacientů (chirurgičtí pacienti). Některé z těchto případů byly fatální. Krvácivé komplikace byly považovány za velké, (1) pokud krvácení zapříčinilo významnou klinickou příhodu, nebo (2) pokud bylo provázeno poklesem hemoglobinu o  $\geq 2$  g/dl nebo transfuzí 2 nebo více jednotek krevních produktů. Retroperitoneální a intrakraniální krvácení bylo vždy považováno za velké.

Podobně jako při podávání jiných antikoagulancií, se může v přítomnosti přidružených rizikových faktorů jako jsou organická poškození s tendencí ke krvácení, invazivní zákroky nebo používání léků ovlivňujících hemostázu, vyskytnout krvácení (viz bod 4.4 a 4.5).

| Třídy orgánových systémů            | Profylaxe u chirurgických pacientů                                                        | Profylaxe u nechirurgických pacientů | Léčba pacientů s DVT s nebo bez PE                                                                                              | Léčba pacientů s nestabilní anginou a non-Q MI                                      | Léčba pacientů s akutním STEMI                                                                                            |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému | Velmi časté: <b>krvácení<sup>a</sup></b><br><br>Vzácné: <b>retroperitoneální krvácení</b> | Časté: <b>krvácení<sup>a</sup></b>   | Velmi časté: <b>krvácení<sup>a</sup></b><br><br>Méně časté: <b>intrakraniální krvácení</b><br><b>retroperitoneální krvácení</b> | Časté: <b>krvácení<sup>a</sup></b><br><br>Vzácné: <b>retroperitoneální krvácení</b> | Časté: <b>krvácení<sup>a</sup></b><br><br>Méně časté: <b>intrakraniální krvácení</b><br><b>retroperitoneální krvácení</b> |

<sup>a</sup>: jako je hematom, ekchymóza jinde než v místě vpichu, hematom v místě vpichu, hematurie, epistaxe a gastrointestinální krvácení

#### *Trombocytopenie a trombocytóza*

| Třídy<br>orgánových<br>systémů<br>MedDRA  | Profylaxe<br>u chirurgických<br>pacientů                                                               | Profylaxe<br>u<br>nechirurgických<br>pacientů | Léčba pacientů<br>s DVT s nebo<br>bez PE                                                               | Léčba pacientů<br>s nestabilní<br>anginou a non-Q<br>MI | Léčba pacientů<br>s akutním<br>STEMI                                                                                                                           |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krve<br>a lymfatického<br>systému | <b>Velmi časté:</b><br><b>trombocytóza</b> <sup>β</sup><br><br><b>Časté:</b><br><b>trombocytopenie</b> | <b>Méně časté:</b><br><b>trombocytopenie</b>  | <b>Velmi časté:</b><br><b>trombocytóza</b> <sup>β</sup><br><br><b>Časté:</b><br><b>trombocytopenie</b> | <b>Méně časté:</b><br><b>trombocytopenie</b>            | <b>Časté:</b><br><b>trombocytóza</b> <sup>β</sup><br><br><b>trombocytopenie</b><br><br><b>Velmi vzácné:</b><br><b>imunoalergická</b><br><b>trombocytopenie</b> |

<sup>β</sup>: vzestup krevních destiček > 400 x 10<sup>9</sup>/l

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost sodné soli enoxaparinu u dětí nebyla stanovena (viz bod 4.2).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

### 4.9 Předávkování

#### Známky a příznaky

Náhodné předávkování sodnou solí enoxaparinu po intravenózním, mimotělním či subkutánním podání může vést ke krvácivým komplikacím. Po perorálním podání, dokonce i vysokých dávek, není pravděpodobné, že by se sodná sůl enoxaparinu absorbovala.

#### Léčba

Antikoagulační efekt může být z velké části neutralizován pomalým intravenózním podáním protaminu. Dávka protaminu závisí na podané dávce sodné soli enoxaparinu, přičemž 1 mg protaminu neutralizuje antikoagulační účinek 100 anti-Xa IU (1 mg) sodné soli enoxaparinu, pokud byla sodná sůl enoxaparinu podána během 8 předchozích hodin. Jestliže byla sodná sůl enoxaparinu podána před více než 8 hodinami nebo je nutná druhá dávka protaminu, aplikuje se infuze 0,5 mg protaminu na 100 anti-Xa IU (1 mg) sodné soli enoxaparinu (viz informace pro užití pro protaminové soli). Po uplynutí 12 hodin od injekce sodné soli enoxaparinu se už podání protaminu nedoporučuje. Nicméně ani vysokými dávkami protaminu není nikdy úplně neutralizován anti-Xa účinek sodné soli enoxaparinu (maximálně kolem 60 %) (viz Souhrn charakteristických vlastností solí protaminu).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, hepariny. ATC kód: B01AB05

Thorinane je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky

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

#### Farmakodynamické účinky

Sodná sůl enoxaparinu je nízkomolekulární heparin, který má střední molekulární hmotnost přibližně 4500 daltonů, ve kterém jsou odděleny antitrombotické a antikoagulační aktivity standardního heparinu. Léčivo je sodná sůl.

Je charakterizován vysokou anti-Xa aktivitou (přibližně 100 IU/mg) a nízkou anti-IIa nebo antitrombinovou aktivitou (přibližně 28 IU/mg) s poměrem 3,6. Tyto antikoagulační aktivity jsou zprostředkovány antitrombinem III (ATIII), což u lidí vede k antitrombotickým účinkům.

Kromě anti-Xa/IIa aktivity byly u zdravých subjektů, pacientů i neklinických modelů zjištěny další antikoagulační a antiflogistické vlastnosti sodné soli enoxaparinu. Tyto vlastnosti zahrnují ATIII-dependentní inhibici jiných koagulačních faktorů jako je faktor VIIa, indukci uvolňování endogenního inhibitora cesty tkáňového faktoru (TFPI, Tissue Factor Pathway Inhibitor) a snížené uvolňování von Willebrandova faktoru (vWF) z vaskulárního endotelu do krevního oběhu. Je známo, že tyto faktory přispívají k celkovému antitrombotickému účinku sodné soli enoxaparinu.

V profylaktických dávkách neovlivňuje signifikantně aPTT. Když se používá s kurativním záměrem, aPTT se může prodloužit o 1,5-2,2-násobek konkrétního času při maximu účinku.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Prevence venózní tromboembolické choroby spojená s operací

- Prodloužená profylaxe VTE po ortopedické operaci

Ve dvojité zaslepené studii prodloužené profylaxe pacientů podrobujících se operaci s náhradou kyčelního kloubu, 179 pacientů, kteří nebyli léčeni na venózní tromboembolickou chorobu, dostávalo během hospitalizace na začátku subkutánně 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu, po vyčerpání předepsané délky léčby (post-discharge regimen) byli randomizováni do dvou režimů, buď 4 000 IU (40 mg) (n=90) jednou denně subkutánně, anebo placebo (n=89) na 3 týdny. Výskyt DVT během prodloužené profylaxe byl statisticky významně nižší ve skupině se sodnou solí enoxaparinu ve srovnání s placebem, nebyla hlášena žádná PE. Nevyskytlo se žádné krvácení. Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

|                                                       | <b>sodná sůl enoxaparinu<br/>4 000 IU (40 mg)<br/>jednou denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>placebo<br/>jednou denně s.c.<br/>n (%)</b> |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Všichni pacienti léčeni prodlouženou profylaxí</b> | 90 (100)                                                                          | 89 (100)                                       |
| <b>celkové VTE</b>                                    | 6 (6,6)                                                                           | 18 (20,2)                                      |
| <b>celkové DVT (%)</b>                                | 6 (6,6)*                                                                          | 18 (20,2)                                      |
| <b>proximální DVT (%)</b>                             | 5 (5,6) <sup>#</sup>                                                              | 7 (8,8)                                        |
| *p hodnota oproti placebo =0,008                      |                                                                                   |                                                |
| <sup>#</sup> p hodnota oproti placebo =0,537          |                                                                                   |                                                |

V druhé dvojité zaslepené studii bylo 262 pacientů bez VTE onemocnění, kteří se podrobili operaci s náhradou kyčelního kloubu, léčeni během hospitalizace na začátku sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) s.c., po vyčerpání předepsané délky léčby (post-discharge regimen) byli léčeni sodnou solí 4 000 IU (40 mg) (n=131) jednou denně s.c. nebo placebem (n=131) po dobu tří týdnů. Podobně jako v první studii byl výskyt VTE během prodloužené profylaxe statisticky významně nižší ve skupině se sodnou solí enoxaparinu v porovnání s placebem, a to i pro VTE celkové (sodná sůl enoxaparinu 21 [16%] oproti placebo 45 [34,4%]; p=0,001) i pro DVT (sodná sůl enoxaparinu 8 [6,1%] oproti placebo 28 [21,4%]; p<0,001). Pokud jde o velké krvácení, nezjistil se žádný rozdíl mezi skupinami se sodnou solí enoxaparinu a placebem.

- Prodloužená profylaxe DVT po onkologické operaci

Dvojité zaslepená, multicentrická klinická studie porovnávala bezpečnost a účinnost čtyřtýdenního a jednotýdenního režimu profylaktického podávání sodné soli enoxaparinu u 332 pacientů, kteří se

podrobili elektivní operaci z důvodu nádoru v břišní nebo pánevní oblasti. Pacienti dostávali sodnou sůl enoxaparinu (4 000 IU (40 mg) s.c.) denně po dobu 6 až 10 dní a byli náhodně zařazeni k léčbě sodnou solí enoxaparinu nebo placebem pro dalších 21 dní. Bilaterální venografie se provedla mezi 25. a 31. dnem nebo i dříve, pokud se vyskytly příznaky venózního tromboembolismu. Pacienti byli poté 3 měsíce sledováni. Profylaxe sodnou solí enoxaparinu během 4 týdnů po operaci z důvodu rakoviny v břišní nebo pánevní oblasti statisticky výrazně snížila výskyt venograficky prokázané trombózy v porovnání s profylaxí sodnou solí enoxaparinu během jednoho týdne. Poměr venózního tromboembolismu na konci zaslepené fáze studie byl 12,0 % (n=20) ve skupině placebo a 4,8 % (n=8) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu; p=0,02. Tento rozdíl přetrvával tři měsíce [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. Pokud jde o poměr krvácení nebo jiných komplikací během zaslepené nebo sledovací fáze, nebyly žádné rozdíly.

*Prevence venózní tromboembolické choroby u interních pacientů s akutním onemocněním, kde se očekává omezení mobility*

Ve dvojité zaslepené, multicentrické studii s paralelními skupinami se porovnávala sodná sůl enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) nebo 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. s placebem v prevenci DVT u interních pacientů s těžkým omezením mobility během akutního omezení (definovaného jako vzdálenost chůze <10 metrů za ≤3 dny). Tato studie shrnovala pacienty se srdečním selháním (NYHA třída III nebo IV); akutním respiračním selháním nebo komplikovanou chronickou respirační insuficiencí a akutní infekcí nebo akutním revmatem; pokud je to spojeno alespoň s jedním VTE rizikovým faktorem (věk ≥75 let, rakovina, předcházející VTE, obezita, cévní varixy, hormonální léčba a chronické srdeční nebo respirační selhání).

Celkově bylo ve studii zařazeno 1102 pacientů a 1073 pacientů bylo léčených. Léčba pokračovala po dobu 6 až 14 dní (průměrné trvání léčby 7 dní). Při podávání dávky 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. sodná sůl enoxaparinu statisticky významně snížila výskyt VTE v porovnání s placebem. Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

|                                                                                                                                       | <b>sodná sůl<br/>enoxaparinu<br/>2 000 IU (20 mg)<br/>jednou denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>sodná sůl<br/>enoxaparinu<br/>4 000 IU (40 mg)<br/>jednou denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>placebo<br/><br/>n (%)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>všichni léčení interní<br/>pacienti během akutního<br/>onemocnění</b>                                                              | 287 (100)                                                                             | 291(100)                                                                              | 288 (100)                     |
| <b>celkové VTE (%)</b>                                                                                                                | 43 (15,0)                                                                             | 16 (5,5)*                                                                             | 43 (14,9)                     |
| celkové DVT (%)                                                                                                                       | 43 (15,0)                                                                             | 16 (5,5)                                                                              | 40 (13,9)                     |
| proximální DVT (%)                                                                                                                    | 13 (4,5)                                                                              | 5 (1,7)                                                                               | 14 (4,9)                      |
| VTE = venózní tromboembolické události, které zahrnovaly DVT, PE a smrt z důvodu tromboembolie<br>* p hodnota oproti placebo = 0,0002 |                                                                                       |                                                                                       |                               |

Přibližně 3 měsíce po zařazení zůstal výskyt VTE statisticky významně nižší ve skupině léčené sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) v porovnání se skupinou léčených placebem. Výskyt krvácení celkově byl 8,6 % a výskyt velkého krvácení 1,1 % ve skupině placebo, 11,7 % a 0,3 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) a 12,6 % a 1,7 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg).

*Léčba hluboké žilní trombózy s pulmonární embolií nebo bez ní*

V multicentrické studii s paralelními skupinami bylo 900 pacientů s akutní DVT dolní končetiny a s pulmonární embolií nebo bez ní randomizováno na hospitalizovanou léčbu buď (i) sodnou solí enoxaparinu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c., (ii) sodnou solí enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin s.c. nebo (iii) i.v. bolusem heparinu (5 000 IU), po kterém následovala

kontinuální infuze (podávaná s cílem dosáhnout aPTT 55 až 85 sekund. Celkově bylo ve studii randomizováno 900 pacientů a všichni byli léčeni. Všichni pacienti dostávali i léčbu warfarinem sodným (dávka byla upravena podle protrombinového času s cílem dosáhnout INR 2,0 až 3,0) se začátkem v průběhu 72 hodin od začátku léčby sodnou solí enoxaparinu nebo standardní léčby heparinem a pokračování během 90 dní. Sodná sůl enoxaparinu nebo standardní léčba heparinem se podávala minimálně 5 dní, do dosažení hodnoty INR warfarinu sodného. Oba režimy se sodnou solí enoxaparinu byly rovnocenné jako standardní heparinová léčba, pokud jde o snížení rizika rekurence venózního tromboembolizmu (DVT a/nebo PE). Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

|                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>sodná sůl<br/>enoxaparinu<br/>150 IU/kg<br/>(1,5 mg/kg) jednou<br/>denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>sodná sůl<br/>enoxaparinu<br/>100 IU/kg<br/>(1 mg/kg) dvakrát<br/>denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>heparin<br/>aPTT upravovaný<br/>i.v. léčbou<br/>n (%)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>všichni léčeni<br/>pacienti s DVT s PE<br/>nebo bez něj</b>                                                                                                                                                                                                              | 298 (100)                                                                                      | 312 (100)                                                                                     | 290 (100)                                                    |
| <b>celkovo VTE (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                      | 13 (4,4)*                                                                                      | 9 (2,9)*                                                                                      | 12 (4,1)                                                     |
| • jen DVT (%)                                                                                                                                                                                                                                                               | 11 (3,7)                                                                                       | 7 (2,2)                                                                                       | 8 (2,8)                                                      |
| • proximální DVT (%)                                                                                                                                                                                                                                                        | 9 (3,0)                                                                                        | 6 (1,9)                                                                                       | 7 (2,4)                                                      |
| • PE (%)                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2 (0,7)                                                                                        | 2 (0,6)                                                                                       | 4 (1,4)                                                      |
| VTE = venózní tromboembolická událost (DVT a/nebo PE)<br>*interval spolehlivosti 95% pro rozdíly v léčbě celkové VTE byly:<br>- sodná sůl enoxaparinu jednou denně oproti heparinu (-3,0 až 3,5)<br>- sodná sůl enoxaparinu každých 12 hodin oproti heparinu (-4,2 až 1,7). |                                                                                                |                                                                                               |                                                              |

Velké krvácení bylo 1,7 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c., 1,3 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně a 2,1 % ve skupině s heparinem.

#### *Léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST*

V rozsáhlé multicentrické studii bylo zařazeno 3 171 pacientů v akutní fázi nestabilní anginy pectoris nebo non-Q infarktu myokardu, byli randomizováni do dvou skupin tak, že pacienti v jedné skupině dostávali spolu s kyselinou acetylsalicylovou (100 až 325 mg jednou denně) buď s.c. injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin nebo i.v. nefrakcionovaný heparin upravený podle aPTT. Pacienti museli být hospitalizováni minimálně 2 dny a maximálně 8 dní, až do klinické stabilizace, revaskularizační procedury nebo propuštění z nemocnice. Pacienti museli být sledováni po dobu 30 dní. Sodná sůl enoxaparinu v porovnání s heparinem statisticky významně snížil kombinovaný výskyt anginy pectoris, infarktu myokardu a smrti s poklesem 19,8 až 16,6 % (redukce relativního rizika 16,2 %) v den 14. Tato redukce v kombinovaném výskytu přetrvávala po 30 dnech (od 23,3 do 19,8 %; redukce relativního rizika 15 %).

Pokud jde o velké krvácení, nebyly zjištěny žádné rozdíly, i přes to, že v krvácení v místě vpichu subkutánní injekce bylo častější.

#### *Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST-segmentu*

V rozsáhlé multicentrické studii bylo 20 479 pacientů se STEMI vhodných na fibrinolytickou léčbu randomizovaných do dvou skupin; v jedné skupině dostali sodnou sůl enoxaparinu jako jednu bolusovou i.v. dávku 3000 IU (30 mg) plus subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a následně každých 12 hodin subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a ve druhé skupině dostávali intravenózně nefrakcionovaný heparin upravený

podle apTT po dobu 48 hodin. Všichni pacienti byli také léčeni kyselinou acetylsalicylovou po dobu minimálně 30 dní. Strategie dávkování sodné soli enoxaparinu byla přizpůsobena pro pacienty se závažně zhoršenou funkcí ledvin a u starších pacientů ve věku nad 75 let. Subkutánní injekce sodné soli enoxaparinu se podávaly do té doby, než byl pacient propuštěn z nemocnice nebo po dobu maximálně 8 dní (podle toho, k čemu došlo dříve).

4716 pacientů se podrobilo perkutánní koronární intervenci, přičemž dostávali antitrombotickou podpůrnou léčbu zaslepenými léky studie. Proto pro pacienty léčené sodnou solí enoxaparinu musela být vykonána PCI se sodnou solí enoxaparinu (žádná změna), přičemž byl použit režim stanový v předcházejících studiích, t.j. žádné další dávkování, pokud od posledního subkutánního podání do insuflace balónu uplynulo méně než 8 hodin; i.v. bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu, pokud od posledního subkutánního podání do insuflace balónu uplynulo více než 8 hodin.

Sodná sůl enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem statisticky významně snížil výskyt primárního endpointu – smrti z jakékoliv příčiny nebo opakovaný infarkt myokardu v prvních 30 dnech po randomizaci [9,9 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu v porovnání s 12,0 % ve skupině s nefrakcionovaným heparinem] při redukci relativního rizika 17 % ( $p < 0,001$ ). Benefity léčby sodnou solí enoxaparinu (zjevné ve více ukazatelech účinnosti) se objevily už za 48 hodin, kdy redukce relativního rizika re-infarktu myokardu byla 35 % v porovnání s léčbou nefrakcionovaným heparinem ( $p < 0,001$ ). Benefit sodné soli enoxaparinu v primárním ukazateli byl konzistentní v rámci klíčových podskupin i v rámci věku, pohlaví, lokalizace infarktu, anamnézy diabetu, anamnézy předcházejícího infarktu myokardu, typu použitého fibrinolytika a času do léčby studijním lékem. Zjistil se statisticky významný benefit léčby sodnou solí enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem u pacientů, kteří se podrobili perkutánní koronární intervenci v průběhu 30 dní po randomizaci (23% redukce relativního rizika) nebo kteří byli léčeni konzervativně (farmakologicky) (15% redukce relativního rizika,  $p = 0,27$  pro interakci). Výskyt sdruženého ukazatele, kterým bylo úmrtí, re-infarkt nebo intrakraniální hemoragie na 30. den (měřeno jako čistý klinický benefit) byl statisticky významně nižší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu (10,1 %) v porovnání s heparinem (12,2 %), to představuje 17% redukci relativního rizika v přínos léčby sodnou solí enoxaparinu. Výskyt velkého krvácení po 30 dnech byl statisticky významně vyšší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu (2,1 %) oproti skupině s heparinem (1,4 %). Vyšší výskyt gastrointestinálního krvácení byl podobný v obou skupinách (0,8 % se sodnou solí enoxaparinu oproti 0,7 % s heparinem). Prospěšný účinek sodné soli enoxaparinu na primární cíl pozorovaný během prvních 30 dní se zachoval po dobu 12 měsíců.

#### *Porucha funkce jater*

Podle literárních údajů se používání sodné soli enoxaparinu v dávce 4 000 IU (40 mg) u pacientů s cirhózou (Child-Pugh třída B-C) zdá být v prevenci trombózy portálové žíly bezpečné a účinné. Třeba podotknout, že literární studie mohou mít určitá omezení. U pacientů s poruchou funkce jater je potřebná opatrnost, protože tito pacienti mají vyšší potenciál krvácení (viz bod 4.4) a u pacientů s cirhózou (Child-Pugh třída A, B, C) se žádné studie týkající se formálního stanovení dávky neuskutečnily.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Všeobecná charakteristika

Farmakokinetické parametry sodné soli enoxaparinu byly studovány především ve vztahu k časovému průběhu plazmatické anti-Xa a anti-IIa aktivity, a to v doporučených dávkách po jednorázovém nebo opakovaném subkutánním a po jednorázovém intravenózním podání.

Kvantitativní stanovení anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických účinků bylo provedeno validovanými amidolytickými metodami.

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost sodné soli enoxaparinu po jeho subkutánní aplikaci je na základě anti-Xa aktivity blízka 100%.

Mohou se použít různé dávky, formy a dávkovací režimy.

Průměrné maximální plazmatické anti-Xa aktivity je dosaženo za 3 až 5 hodin po subkutánní aplikaci a dosahuje přibližně 0,2; 0,4 a 1,0 a 1,3 IU/ml po jednorázové subkutánní aplikaci dávky 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg a 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg a 1,5 mg/kg) v uvedeném pořadí.

Intravenózní bolusová dávka 3000 IU (30 mg), po které bezprostředně následuje dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánně každých 12 hodin, poskytuje počáteční vrchol hladiny faktoru anti-Xa 1,16 IU/ml (n=16) a průměrná expozice odpovídá 88 % hladiny ve stabilizovaném stavu. Stabilizovaného stavu se dosahuje druhý den léčby.

Po opakovaném subkutánním podání 4 000 IU (40 mg) jednou denně a 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně u zdravých dobrovolníků je dosaženo ustáleného stavu 2. den při průměrné expozici asi o 15 % vyšší než po jednotlivé dávce. Po opakovaném subkutánním podání 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně je ustáleného stavu dosaženo 3.- 4. den při průměrné expozici o 65 % vyšší než po jednotlivé dávce a je dosaženo maximální plazmatické hladiny asi 1,2 IU/ml a minimální plazmatické hladiny 0,52 IU/ml.

Injekční objem a koncentrace dávky v rozmezí 100-200 mg/ml nemá vliv na farmakokinetické parametry u zdravých dobrovolníků.

Farmakokinetika sodné soli enoxaparinu je po podání dávek vyšších než jsou doporučené dávky lineární. Proměnlivost v rámci organismu nebo mezi více pacienty je nízká. Po opakovaném s.c. podávání se akumulace nezjistila.

Plazmatická anti-IIa aktivita po subkutánním podání je přibližně 10krát nižší než anti-Xa aktivita. Průměrná maximální anti-IIa aktivita je pozorována přibližně 3 až 4 hodiny po subkutánní injekci a dosahuje 0,13 IU/ml po podání 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně resp. 0,19 IU/ml při podání 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně.

#### Distribuce

Distribuční objem anti-Xa aktivity sodné soli enoxaparinu je asi 4,3 litrů a blíží se celkovému objemu krve.

#### Biotransformace

Sodná sůl enoxaparinu se primárně metabolizuje v játrech desulfatací a/nebo depolymerizací na složky s nižší molekulovou hmotností a výrazně nižší účinností.

#### Eliminace

Sodná sůl enoxaparinu se vyznačuje nízkou clearance, průměrná anti-Xa plazmatická clearance činí 0,74 l/h po podání 150 anti-Xa-IU/kg (1,5 mg/kg) ve formě 6hodinové intravenózní infuze.

Eliminace je jednofázová s eliminačním poločasem anti-Xa aktivity asi 5 hodin po jednorázovém subkutánním podání až asi 7 hodin po opakovaném podání sodné soli enoxaparinu.

Renální clearance aktivních fragmentů představuje přibližně 10 % podané dávky a celková renální exkrece aktivních a neaktivních fragmentů je 40 % dávky.

#### Speciální skupiny pacientů

##### *Starší pacienti*

Výsledky analýzy farmakokinetických dat ukazují, že kinetický profil sodné soli enoxaparinu se při normálních renálních funkcích neliší u starších a mladších pacientů. Vzhledem ke skutečnosti, že se renální funkce s věkem zhoršují, může dojít u starších pacientů ke snížení eliminace sodné soli enoxaparinu (viz body 4.4, 4.2 a 5.2).

##### *Porucha funkce jater*

Ve studii, která proběhla u pacientů s pokročilou cirhózou léčených sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) jednou denně byl pokles v maximu anti-Xa aktivity spojený se vzestupem závažnosti poškození jater (hodnocené dle Child-Pugh kategorií). Tento pokles byl připisován hlavně poklesu hladiny ATIII, sekundárně snížené syntéze ATIII u pacientů s poruchou jater.

### *Porucha funkce ledvin*

Lineární vztah mezi plazmatickou clearance anti-Xa a clearance kreatininu v rovnovážném stavu ukazuje, že zhoršení renálních funkcí vede ke snížení clearance sodné soli enoxaparinu. Po opakovaném s.c. podání 4 000 IU jednou denně je anti-Xa expozice hodnocená podle AUC v rovnovážném stavu mírně zvýšená u lehké (clearance kreatininu 50-80 ml/min) a při středně závažné až závažné (clearance kreatininu 30-50 ml/min) poruše funkce ledvin krajně zvýšená. U pacientů trpících těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu <30 ml/min) je AUC v ustáleném stavu po opakovaném podání 4 000 anti-Xa IU (40 mg) jednou denně s.c. signifikantně zvýšena (v průměru o 65 %) (viz body 4.4 a 4.2).

### *Hemodialýza*

Po jednorázovém i.v. podání sodné soli enoxaparinu v dávce 25 IU, 50 IU nebo 100 IU/kg (0,25; 0,5 nebo 1 mg/kg) byla jeho farmakokinetika podobná jako u kontrolované populace, avšak AUC byla dvakrát vyšší než u kontrolované populace.

### *Tělesná hmotnost*

V důsledku nižší, váze přizpůsobené clearance u obézních pacientů při subkutánní aplikaci, dochází u obézních zdravých dobrovolníků (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) po opakovaném subkutánním podání 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně k mírnému zvýšení průměrné AUC aktivity anti-Xa oproti kontrolní skupině neobézních pacientů, přestože maximální plasmatická hladina anti-Xa aktivity není zvýšena. U obézních pacientů je po subkutánním podání nižší hmotností ovlivněná clearance.

Při podání jednotlivé dávky 4 000 anti-Xa IU (40 mg) s.c. bez přizpůsobení dávky tělesné hmotnosti pacienta bylo pozorováno, že expozice anti-Xa je o 52 % vyšší u žen o hmotnosti <45 kg a o 27 % vyšší u mužů o hmotnosti <57 kg ve srovnání s pacienty s normální hmotností (viz bod 4.4).

### Farmakokinetické interakce

Mezi sodnou solí enoxaparinu a trombolitiky nebyly při současném podání pozorovány žádné farmakokinetické interakce.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve 13 týdenní studii toxicity, kde se podávala s.c. sodná sůl enoxaparinu potkanům a psům v dávce 15 mg/kg/den a v 26 týdenní studii toxicity, kde se podávala sodná sůl enoxaparinu s.c. a i.v. potkanům a opicím v dávkách 10 mg/kg/den se jiné nežádoucí účinky sodné soli enoxaparinu kromě antikoagulačního účinku neprokázaly.

Následující testy neprokázaly mutagenní účinky sodné soli enoxaparinu: Amesův test *in-vitro*, progresivní mutační test na buňkách myších lymfomů *in-vitro*, humánní lymfocytový test chromozomových aberací na kostní dření potkanů.

Studie vykonané u gravidních samic potkanů a králíků s dávkami sodné soli enoxaparinu do 30mg/kg/den neprokázaly žádné teratogenní účinky na fetotoxicitu. Po s.c. podání dávky nižší než 20 mg/kg/den neměla sodná sůl enoxaparinu vliv na fertilitu ani na reprodukční schopnosti potkaních samců a samic.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Voda na injekci

## 6.2 Inkompatibility

### Subkutánní injekce

Přípravek Thorinane by se neměl míchat s žádnou jinou injekcí nebo infuzí.

### Intravenózní (bolusová) injekční technika je určena pouze pro indikaci akutního STEMI

Tento léčivý přípravek nesmí být smíchán s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

## 6.3 Doba použitelnosti

### Předplněná injekční stříkačka

2 roky

### Rekonstituovaný léčivý přípravek s roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) na injekci nebo 5% glukózou

8 hodin

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

0,6 ml roztoku v injekční stříkačce z bezbarvého neutrálního skla typu I se stupnicí s fixní jehlou a krytem jehly je uzavřeno chlorbutylovou pryžovou zátkou a oranžovým polypropylenovým pístem.

Balení se 2 a 10 předplněnými injekčními stříkačkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

### NÁVOD K POUŽITÍ: PŘEDNAPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

#### Jak si podáte injekci přípravku Thorinane

Pokud jste schopný(á) si podat tento lék sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se provést injekci samostatně, pokud jste v tom nebyl(a) vyškolen(a). Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

#### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Thorinane***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že lék uvnitř je čirý roztok. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento lék, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu ve vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, kolik budete aplikovat.
- Zkontrolujte si břicho, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, prosakování nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, promluvte si se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam lék aplikovat. Při každém podání změňte místo, kam aplikujete injekci – střídějte pravou a levou část Vašeho břicha. Tento lék by se měl aplikovat injekcí těsně pod kůži Vašeho břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určená pro jednorázové použití.

#### ***Návod pro samostatnou injekci přípravku Thorinane***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete aplikovat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.

- 2) Posad'te se nebo si lehn'te, abyste byli v relaxované poloze. Ujist'te se, že vidíte místo, kam budete injekci aplikovat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo postel s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně Vašeho břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm mimo Váš pupek a zevně směrem k Vaším bokům.

**Pamatujte:** Neaplikujte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem Vašeho pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Střídějte místo, kam injekci aplikujete, mezi pravým a levým bokem na Vašem břiše, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce aplikovala.

- 4) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

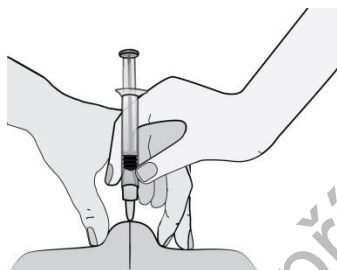


**Nestlačujte** píst před aplikací injekce, abyste odstranil(a) vzduchové bubliny. To může vést ke ztrátě léku. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

- 5) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

**Dbejte na přidržení kožní řasy v průběhu injekce.**

- 6) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte celou délku jehly do kožní řasy.



- 7) Zatlačte na píst prstem. Tím se lék aplikuje do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy v průběhu injekce.

- 8) Jehlu vytáhněte.



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po aplikaci injekce.**

- 9) Vyhod'te použitou stříkačku s jejím ochranným pouzdrém do poskytnuté nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, dejte ji svému lékaři nebo sestře domácí péče, aby je zlikvidovala. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/16/1131/005  
EU/1/16/1131/006

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. září 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Thorinane 8000 IU (80 mg)/ 0,8 ml injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

10 000 IU/ml (100 mg/ml) injekční roztok

Každá předplněná injekční stříkačka obsahuje enoxaparinum natricum 8000 IU anti-Xa aktivity (odpovídá 80 mg) v 0,8 ml vody na injekci.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Sodná sůl enoxaparinu je biologické léčivo získané alkalickou depolymerizací benzylesteru heparinu derivovaného z prasečí střešní sliznice.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.  
Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Thorinane je indikován u dospělých:

- Prevence venózní tromboembolické nemoci v chirurgii u pacientů se středním nebo vysokým rizikem, zejména v ortopedické nebo všeobecné chirurgii, včetně chirurgie nádorových onemocnění.
- Prevence venózní tromboembolické nemoci u interních pacientů s akutním onemocněním (jako je akutní srdeční nedostatečnost, respirační selhání, těžké infekce nebo revmatické onemocnění) a sníženou pohyblivostí a zvýšeným rizikem vzniku venózní tromboembolické příhody.
- Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonární embolie (PE), mimo PE, která by mohla vyžadovat tromboembolickou léčbu nebo operaci.
- Prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během dialýzy
- Akutní koronární syndrom:
  - Léčba nestabilní anginy pectoris a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou, která se užívá perorálně
  - Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) včetně pacientů, u kterých se plánuje konzervativní (farmakologická) léčba nebo pacientů s následnou intervenční léčbou – perkutánní koronární intervencí (PCI).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

*Prevence venózní tromboembolické choroby v chirurgii u pacientů se středním a vysokým rizikem.*

Individuální riziko tromboembolie pro pacienty je možné odhadnout pomocí validovaného modelu stratifikace rizika.

- U pacientů se středním rizikem tromboembolizmu je doporučená dávka 2 000 IU (20 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně ve formě subkutánní (s.c.) injekce. Při chirurgických výkonech se středním rizikem se ukázalo jako účinné a bezpečné začít podávat sodnou sůl enoxaparinu 2000 IU (20 mg) před operací (2 hodiny před).
- U pacientů se středním rizikem je potřebné pokračovat v léčbě sodnou solí enoxaparinu minimálně 7-10 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Je potřeba pokračovat v profylaxii až do chvíle výrazného zlepšení snížené mobility.
- U pacientů s vysokým rizikem tromboembolie je doporučená dávka 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně subkutánní (s.c.) injekcí se začátkem přednostně 12 hodin před operací. Pokud je potřeba dřívější předoperační profylaktické iniciace než 12 hodin (např. pacient s vysokým rizikem čekající na odloženou ortopedickou operaci), poslední injekce se nemá podat později než 12 hodin před operací a pokračovat 12 hodin po operaci.
  - U pacientů podrobujících se velké ortopedické operaci se doporučuje prodloužit tromboprofylaxii až na 5 týdnů.
  - U pacientů s vysokým rizikem venózní tromboembolie (VTE) podrobujících se břišní nebo pánevní operaci kvůli nádorovému onemocnění se doporučuje prodloužit profylaxii až na 4 týdny.

#### *Profylaxie venózní tromboembolie u interních pacientů*

Doporučená dávka sodné soli enoxaparinu je 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. injekcí. Léčba sodnou solí enoxaparinu se předepisuje nejméně 6 až 14 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Přínos léčby trvající déle než 14 dní se nepotvrdil.

#### *Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonární embolie (PE)*

Sodná sůl enoxaparinu se může podávat s.c. injekcí buď jednou denně 150 IU/kg (1,5 mg/kg) nebo dvakrát denně 100 IU/kg (1 mg/kg).

Režim musí zvolit lékař na základě individuálního posouzení a vyhodnocení rizika tromboembolie a rizika krvácení. Dávkovací režim 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně se má použít u nekomplikovaných pacientů s nízkým rizikem rekurence VTE. U všech ostatních pacientů, jako jsou pacienti s obezitou, symptomatickou PE, onkologickým onemocněním, rekurentním VTE nebo proximální trombózou (vena iliaca) se má použít dávkovací režim 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně.

Léčba sodnou solí enoxaparinu se předepisuje průměrně na 10 dní. Léčbu perorálními antikoagulanty je třeba začít, když je to vhodné (viz „Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a perorálními antikoagulanty“ na konci bodu 4.2).

#### *Prevence tvorby trombů během hemodialýzy*

Doporučená dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) sodné soli enoxaparinu.

U pacientů s vysokým rizikem krvácení se musí dávka snížit na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) při dvojitém cévním přístupu nebo na 75 IU/kg (0,75 mg/kg) při jednoduchém cévním přístupu.

Během dialýzy se má sodná sůl enoxaparinu zavést do arteriální linky na začátku dialýzy. Účinek této dávky je obvykle dostatečný pro 4-hodinovou dialýzu, pokud se však zjistí přítomnost fibrinových prstenců, například při dialýze trvající déle než je běžné, může se podat další dávka 50 IU až 100 IU/kg (0,5 až 1 mg/kg).

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se pacientů používajících sodnou sůl enoxaparinu k profylaxii nebo k léčbě v průběhu podávání hemodialýzy.

#### *Akutní koronární syndrom: léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) a akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI)*

- K léčbě nestabilní anginy a NSTEMI je doporučená dávka sodné soli enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin subkutánní injekcí podávanou v kombinaci s antiagregační léčbou.

Léčbu je třeba podávat minimálně 2 dny a pokračovat v ní až do klinické stabilizace. Obvykle je délka léčby 2 až 8 dní.

- Všem pacientům se doporučuje podávat kyselinu acetylsalicylovou, pokud není kontraindikována, s počáteční dávkou 150-300 mg (u pacientů bez předcházející léčby kyselinou salicylovou) a udržovací dávkou 75-325 mg/den, která se podává dlouhodobě bez ohledu na strategii léčby
- K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) je doporučená dávka sodné soli enoxaparinu jedna bolusová dávka 3000 IU (30mg) podaná intravenózně (i.v.) plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánně (s.c.). Následně se podává dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodin (s omezením maximálně na 10 000 IU (100 mg) na každou z prvních dvou dávek podaných s.c.). Současně se má podávat vhodná antiagregační léčba, jako je perorální podávání kyseliny acetylsalicylové (75 až 325 mg jednou denně) pokud není kontraindikována. Doporučuje se, aby léčba sodnou solí enoxaparinu trvala 8 dní nebo do té doby, než pacient přejde do ambulantní léčby, podle toho, co nastane dříve. Pokud se sodná sůl enoxaparinu podává v časovém rozmezí 15 minut před a 30 minut po začátku fibrinolytické léčby
  - Dávkování u pacientů ve věku  $\geq 75$  let je uvedeno v bod „Starší pacienti“.
  - U pacientů léčených perkutánní koronární intervencí (PCI) není potřebná žádná dodatečná dávka, pokud by byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána subkutánně před méně než osmi hodinami před insuflací balónu. Pokud byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána subkutánně před více než osmi hodinami před insuflací balónu, musí se podat dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu jako i.v. bolusová dávka

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost sodné soli enoxaparinu u pediatrických pacientů nebyla stanovena.

#### *Starší pacienti:*

Pro všechny indikace kromě STEMI, u starších pacientů není potřebná úprava dávky, s výjimkou případů s poruchou funkce ledvin (viz bod „porucha funkce ledvin“ a bod 4.4).

K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu u pacientů ve věku 75 a více let, se počáteční i.v. bolusová dávka nesmí použít. Začněte dávkování subkutánní aplikací 75 IU/kg (0,75 mg/kg) každých 12 hodin (s omezením na maximum 7500 IU (75 mg) jen pro každou z prvních dvou dávek podaných subkutánně, potom pro zbývající další dávky je doporučené dávkování 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutánně). Dávkování u starších pacientů s poruchou funkce ledvin je uvedeno níže v bodu „Porucha funkce ledvin“ a v bod 4.4.

#### *Porucha funkce jater:*

U pacientů s poruchou funkce jater jsou k dispozici jen omezené údaje (viz body 5.1 a 5.2) a je třeba u nich postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2)*

- Závažná porucha funkce ledvin.
- Sodná sůl enoxaparinu se nedoporučuje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu  $<15$  ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci, kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy.

Tabulka s dávkováním pro pacienty se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [15-30] ml/min):

| Indikace                                 | Dávkování                                               |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Prevence venózní tromboembolické choroby | 2 000 IU (20 mg) s.c. jednou denně                      |
| Léčba DVT a PE                           | 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně |

|                                                    |                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Léčba anginy a NSTEMI                              | 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně                                                                                             |
| Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku do 75 let)  | 1 x 3 000 IU (30 mg) i.v. bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. každých 24 hodin |
| Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku nad 75 let) | Bez i.v. úvodního bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. každých 24 hodin            |

Úprava doporučeného dávkování se nevztahuje na indikaci týkající se hemodialýzy.

- Mírná a středně závažná porucha funkce ledvin.

Ačkoliv nejsou doporučeny úpravy dávkování u pacientů se středně závažnou (clearance kreatininu 30-50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min) poruchou funkce ledvin, je vhodné pečlivé klinické monitorování.

#### Způsob podání

Thorinane se nesmí podávat intramuskulárně.

K profylaxi venózní tromboembolické choroby po chirurgickém zákroku, k léčbě DVT a PE, k léčbě nestabilní anginy a NSTEMI se sodná sůl enoxaparinu podává s.c. injekcí.

- Při akutním STEMI se léčba začíná jednou i.v. bolusovou injekcí, po které hned následuje s.c. injekce.
- K prevenci tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy se podává do arteriální linky dialyzačního obvodu.

Předplněná injekční stříkačka je připravená na okamžité použití.

Při používání ampulek nebo vícedávkových injekčních lahviček se doporučuje použít tuberkulinovou injekční stříkačku nebo ekvivalent, aby se tím zabezpečilo, že bude do injekční stříkačky natáhnut správný objem léku.

- s.c. injekční technika:

Injekce sodné soli enoxaparinu se má podávat pacientovi přednostně v ležící poloze hlubokou s.c. injekcí.

Pokud používáte předplněnou injekční stříkačku, před podáním injekce z ní neodstříkujte vzduchovou bublinu, aby se zabránilo ztrátám léku. Pokud je potřeba upravit množství léku, které se má podat, podle tělesné hmotnosti pacienta, použijte na dosažení požadovaného množství kalibrovanou injekční stříkačku a přebytečné množství zlikvidujte. Uvědomte si, že v některých případech není možné dosáhnout přesné dávky kvůli kalibraci dílků na injekční stříkačce, v tu chvíli je potřeba objem zaokrouhlit na nejbližší hodnotu.

Injekce se má podat do levé a pravé anterolaterální nebo posterolaterální části břišní stěny.

Celá délka jehly se zavede kolmo do kožního záhybu vytvořeného mezi palcem a ukazovákem. Kožní záhyb se nemá uvolnit do chvíle, kdy injekce je kompletně aplikována. Po podání injekce místo podání nemasírujte.

Poznámka pro předplněné injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem: bezpečnostní systém se aktivuje na konci injekce (viz pokyny v bodu 6.6)

Pokud si pacient bude subkutánní injekci aplikovat sám, je jej potřeba upozornit, aby si velice pozorně přečetl pokyny v příbalové informaci, která je součástí balení léku.

- i.v. (bolus) injekce (jen pro indikaci STEMI):

Při akutním STEMI se léčba začíná jednou i.v. bolusovou injekcí, za kterou ihned následuje s.c. injekce.

Při i.v. injekci se může použít buď vícedávková injekční lahvička nebo předplněná injekční stříkačka. Sodná sůl enoxaparinu se má podat do i.v. linky. Nemá se míchat ani podávat spolu s jinými léky. Na zabránění možností smíchání sodné soli enoxaparinu s jinými léky se musí vybraný intravenózní přístup před i po aplikaci sodné soli enoxaparinu promýt dostatečným množstvím solného roztoku nebo roztoku dextrózy na vyčištění přístupu pro lék. Sodná sůl enoxaparinu se může bezpečně podat spolu s normálním roztokem chloridu sodného (fyziologický roztok) (0,9%) nebo s 5% vodným roztokem dextrózy.

- Úvodní bolus 3 000 IU (30 mg)

Pro úvodní bolus 3000 IU (30 mg) podávaný pomocí kalibrované předplněné injekční stříkačky odstříknete nadbytečný objem, tak aby stříkačka obsahovala pouze 3000 IU (30 mg) sodné soli enoxaparinu. Dávku 3000 IU (30 mg) lze pak podat přímo do intravenózní linky.

- Pokud se u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci (PCI) uskutečnilo poslední s.c. podání sodné soli enoxaparinu více než 8 hodin před insuflací balónku

Pro pacienty léčené pro PCI se má podat dostatečný i.v. bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) a to tehdy, pokud byla sodná sůl enoxaparinu podána před více než 8 hodinami před insuflací balónku.

Pro zajištění přesného odměření malého objemu injekce se doporučuje naředit léčivý přípravek na 300 IU/ml (3 mg/ml).

K dosažení koncentrace 300 IU/ml (3 mg/ml) při použití předplněných injekčních stříkaček obsahujících 6000 IU (60 mg) sodnou sůl enoxaparinu se doporučuje použít infuzní vak o objemu 50 ml (např. použít fyziologický roztok (0,9%) nebo 5% vodný roztok dextrózy) následujícím způsobem: Stříkačkou odeberte z infuzního vaku 30 ml roztoku a tento odebraný roztok odstraňte. Celý obsah předplněné injekční stříkačky obsahující 6000 IU (60 mg) sodné soli enoxaparinu vstříknete do vaku ke zbývajícím 20 ml roztoku. Obsah vaku jemně promíchejte. Naberte požadovaný objem naředěného roztoku do stříkačky určené k podání roztoku do intravenózní linky.

Po ukončení ředění lze vypočítat potřebný objem, který má být podán v injekci, pomocí následujícího vzorce: [objem naředěného roztoku (ml) = hmotnost pacienta (kg) x 0,1] nebo podle níže uvedené tabulky. Doporučuje se provádět ředění roztoku bezprostředně před použitím

Objem roztoku, který má být po naředění podán do i.v. linky v koncentracii 300 IU (3 mg) /ml.

| Hmotnost | Požadovaná dávka 30 IU/kg<br>(0,3 mg/kg) | objem, který má být<br>podán po naředění na<br>konečnou koncentraci<br>300 IU (3 mg) / ml |      |
|----------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| [kg]     | IU                                       | [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  |

| <b>Hmotnost</b> | <b>Požadovaná dávka 30 IU/kg<br/>(0,3 mg/kg)</b> | <b>objem, který má být<br/>podán po naředění na<br/>konečnou koncentraci<br/>300 IU (3 mg) / ml</b> |             |
|-----------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>[kg]</b>     | <b>IU</b>                                        | <b>[mg]</b>                                                                                         | <b>[ml]</b> |
| 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          |

- Injekce do arteriální linky::

Injekce je podávána do arteriální linky dialyzačního obvodu pro prevenci tvorby trombu během hemodialýzy v mimotělním oběhu.

#### Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antikoagulancii

- *Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antagonisty vitamínu K (VKA)*

Je nutné zintenzivnit klinické monitorování a laboratorní testy [protrombinový čas vyjádřený jako International Normalized Ratio (INR)] s cílem sledovat účinek VKA.

Vzhledem k časovému interval, než VKA dosáhne svého maximálního účinku, léčba sodnou solí enoxaparinu musí pokračovat v konstantní dávce tak dlouho, dokud je to nutné pro udržení INR v požadovaném terapeutickém rozsahu v dané indikaci ve dvou po sobě jdoucích testech.

U pacientů léčených VKA je potřebné léčbu VKA ukončit a první dávku sodné soli enoxaparinu podat tehdy, když INR poklesne pod terapeutický rozsah.

- *Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a přímými perorálními antikoagulancii (DOAC)*

U pacientů, kteří dostávají v současnosti sodnou sůl enoxaparinu, je potřebné ukončit tuto léčbu a začít s užíváním DOAC od 0 do 2 hodin před časem určeným původně k podání další dávky sodné soli enoxaparinu, dávkování DOAC se má použít tak, jak je uvedeno v jeho SPC.

U pacientů, kteří užívají v současnosti DOAC, se má první dávka sodné soli enoxaparinu podat v čase, kdy se původně měla podat další dávka DOAC.

#### Podání při spinální/epidurální anestezii nebo lumbální punkci

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulancia v kontextu epidurální/spinální anestezie nebo lumbální punkce, musí být prováděno důsledné neurologické monitorování kvůli riziku neuraxiálních hematomů (viz bod 4.4)

*-Při dávkování použitým k prevenci*

Mezi poslední injekcí sodné soli enoxaparinu při profylaktickém dávkování a zavedením jehly nebo katetru se musí zachovat časový interval bez punkce nejméně 12h.

Při kontinuálních technikách se má zachovat podobný posun nejméně 12 hodin před odstraněním katetru.

Pro pacienty s clearance kreatininu [15 – 30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 24 hodin. Začít léčbu sodnou solí enoxaparinu v dávce 2 000 IU (20 mg) 2 hodiny před operací není kompatibilní s neuraxiální anestezii.

*-Při dávkách používaných k léčbě*

Mezi poslední injekcí sodné soli enoxaparinu při léčebných dávkách a zavedením jehly nebo katetru se musí zachovat časový interval bez punkce nejméně 24 hodin (viz bod 4.3).

Při kontinuálních technikách se má zachovat podobný posun nejméně 24 hodin před odstraněním katetru.

Pro pacienty s clearance kreatininu [15-30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 48 hodin.

Pacienti dostávající dávky dvakrát denně (t.j. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dvakrát denně nebo 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně) mají vynechat druhou dávku sodné soli enoxaparinu kvůli umožnění dostatečného časového posunu pro zavedení nebo odstranění katetru.

Hladina anti-Xa je v těchto časových bodech stále ještě detekovatelná a toto posunutí negarantuje, že se zabrání vytvoření neuraxiálního hematomu.

Stejně je potřeba zvážit posunutí času podle podání sodné soli enoxaparinu o nejméně 4 hodiny po spinální/epidurální punkci nebo po odstranění katetru. Tento časový posun musí vycházet z vyhodnocení poměru prospěch – riziko s ohledem na riziko trombózy i krvácení v kontextu léčby a rizikových faktorů konkrétního pacienta.

### 4.3 Kontraindikace

Sodná sůl enoxaparinu je kontraindikován u pacientů:

- hypersenzitivita na sodnou sůl enoxaparinu nebo jeho deriváty včetně ostatních nízkomolekulárních heparinů (LMWH) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- s anamnézou na heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT) zprostředkovanou imunitou za posledních 100 dní nebo s přítomností cirkulujících protilátek (viz bod 4.4);
- s aktivním klinicky signifikantním krvácením a stavy s vysokým rizikem krvácení, včetně nedávné cévní mozkové příhody s krvácením, se žaludečními vředy, s přítomností maligního novotvaru s vysokým rizikem krvácení, nedávnou operací mozku, páteře nebo očí, se známým nebo podezřením na varixy jícnu, s arteriovenózními malformacemi, s vaskulárním aneurysmem nebo s velkými intraspinálními a intracerebrálními vaskulárními abnormalitami;
- při spinální nebo epidurální anestezii nebo lokálně-regionální anestezii, pokud se sodná sůl enoxaparinu použila v předcházejících 24 hodinách (viz. bod 4.4).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### • Obecně:

Nízkomolekulární hepariny (LMWH) nelze volně zaměňovat (jednotku za jednotku) se sodnou solí sodné soli enoxaparinu. Tyto léky se liší svým výrobním postupem, molekulární hmotností, specifickou anti Xa aktivitou a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkováním a klinickou účinností a bezpečností. Následkem toho mají rozdílnou farmakokinetiku a biologickou aktivitu (například antitrombinové aktivitě, interakci s trombocyty). Je třeba proto zvláště věnovat pozornost návodu k použití pro každý přípravek.

#### • Anamnéza HIT (>100 dní)

Používání sodné soli enoxaparinu u pacientů s anamnézou imunitou zprostředkované HIT za posledních 100 dní nebo při přítomnosti cirkulujících protilátek je kontraindikováno (viz bod 4.3). Cirkulující protilátky mohou přetrvávat několik let.

U pacientů s anamnézou (>100 dní) heparinem indukované trombocytopenie bez přítomnosti cirkulujících protilátek se má sodná sůl enoxaparinu používat s mimořádnou opatrností. V takovémto případě je možné rozhodnout o použití sodné soli enoxaparinu jen po pečlivém vyhodnocení poměru přínosu a rizika a po zvážení možnosti neheparinové alternativní léčby (např. danaparoid sodný nebo lepirudin).

- *Monitorování počtu trombocytů*

I u nízkomolekulárních heparinů existuje riziko trombocytopenie vyvolané protilátkami indukovanými heparinem. Pokud dojde k trombocytopenii, vyskytne se obvykle mezi 5. a 21. dnem po zahájení léčby sodnou solí enoxaparinu.

Riziko HIT je vyšší u pacientů po operaci a nejvíce po operaci srdce a u onkologických pacientů.

Proto se doporučuje změřit počet trombocytů na začátku léčby sodnou solí enoxaparinu a potom měřit pravidelně v průběhu léčby.

Pokud existují klinické příznaky připomínající HIT (nová epizoda arteriálního a/nebo venózního tromboembolizmu, bolestivé kožní léze v místě injekce, alergické nebo anafylaktické reakce na léčbu), je potřeba změřit počet trombocytů. Pacienti musí být informováni, že takové příznaky se mohou objevit a v takovém případě musí informovat svého lékaře.

V praxi, pokud se potvrdí signifikantní pokles počtu trombocytů (30 až 50% z výchozí hodnoty), léčba sodnou solí enoxaparinu se musí okamžitě ukončit a pacient musí přejít na jinou, alternativní neheparinovou antikoagulační léčbu.

- *Krvácení*

Stejně jako při jiných antikoagulanciích, ve kterémkoliv místě se může vyskytnout krvácení. Pokud se vyskytne, je nutné vyšetřit původ krvácení a začít vhodnou léčbu. Stejně jako při jiné antikoagulační léčbě, sodná sůl enoxaparinu se má použít s opatrností při stavech se zvýšeným potenciálem krvácení, jako je například:

- Porucha hemostázy,
- peptický vřed v anamnéze,
- nedávno prodělaná ischemická cévní mozková příhoda,
- těžká arteriální hypertenze,
- nedávná diabetická retinopatie,
- neurologický nebo oftalmologický chirurgický výkon,
- souběžně podávané léky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.5).

- *Laboratorní vyšetření*

Při podávání v dávkách za účelem profylaxie venózní tromboembolie neovlivňuje sodná sůl enoxaparinu signifikantně čas krvácivosti ani ostatní komplexní koagulační testy, nemá vliv na agregaci trombocytů ani neovlivňuje významně vazbu fibrinogenu na trombocyty.

Při použití vyšších dávek se může vyskytnout prodloužení aktivovaného parciálního trombolplastinového času (APTT) či aktivovaného času koagulace (ACT). Toto prodloužení a zvýšený antitrombotický účinek však nejsou v lineárním vztahu a proto nejsou vhodné k monitoraci aktivity sodné soli enoxaparinu.

- *Spinální/epidurální anestezie nebo lumbální punkce*

Spinální/epidurální anestezie se nesmí dělat v průběhu 24 hodin od podání sodné soli enoxaparinu v terapeutických dávkách (viz bod 4.3).

Při souběžném použití sodné soli enoxaparinu a spinální/epidurální anestezie nebo spinální punkci byly hlášeny případy neuroaxiálních hematomů, které vedly k dlouhodobému nebo trvalému ochrnutí. Tyto případy jsou výjimečné při dávce 4 000 anti-Xa IU (40 mg) subkutánně 1 x denně či nižší. Riziko může být vyšší při podávání vyšších dávek sodné soli enoxaparinu, při užití pooperačních epidurálních katetrů nebo při současném podávání přípravků ovlivňujících hemostázu, jako jsou NSAID, opakovaných epidurálních/spinálních punkcích nebo u pacientů s anamnézou spinálních operací nebo se spinální deformitou.

Při souběžném použití sodné soli enoxaparinu a epidurální/spinální anestezii nebo analgezií nebo spinální punkci, je potřebné vzít v úvahu farmakokinetický profil sodné soli enoxaparinu (viz bod 5.2).

Zavedení a odstranění katetru nebo lumbální punkce je nejvhodnější provést v době, kdy je antikoagulační aktivita sodné soli enoxaparinu nízká, přesné načasování pro dosažení dostatečně nízké antikoagulační aktivity u konkrétního pacienta však není známo. U pacientů s clearance kreatininu [15 až 30 ml/min] je potřebné zvažovat i další okolnosti, protože eliminace sodné soli enoxaparinu trvá déle (viz bod 4.2).

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulancia v kontextu epidurální/spinální anestezie nebo analgezie, lumbální punkce, musí být prováděno časté monitorování, aby se zaznamenaly veškeré známky a příznaky neurologické poruchy, jako například bolesti zad v bederní oblasti páteře, senzorické a motorické poruchy (znecitlivění nebo slabost dolních končetin), porucha funkce střeva nebo močového měchýře. Pacienty je třeba poučit, aby ihned informovali svého lékaře, pokud zaznamenají některé z výše zmíněných znaků a příznaků. V případě podezření na příznaky hematomu v míšním kanálu je nutno provést urgentní diagnostiku a zahájit léčbu včetně provedení míšní dekomprese, i přesto, že tato léčba nemusí zabránit nebo zvrátit neurologické následky.

- *Nekróza kůže / kožní vaskulitida*

Při LMWH byla hlášena nekróza kůže a kožní vaskulitida, v takových případech je třeba okamžitě léčbu ukončit.

- *Perkutánní koronární revaskularizace*

Pro zmírnění rizika krvácení hrozícího po vyjmutí cévního zavaděče po katetrizaci prováděné během léčby nestabilní anginy pectoris, non-Q (NSTEMI) infarktu myokardu a akutního infarktu myokardu s ST elevací (STEMI), důsledně dodržujte doporučené intervaly mezi dávkami sodné soli enoxaparinu. Je to důležité k dosažení hemostázy v místě punkce po PCI. V případě použití uzavírajícího zařízení může být sheat odstraněn okamžitě. Pokud je použita manuální kompresní metoda, sheat by měl být odstraněn za 6 hodin po posledním i.v./s.c. podání sodné soli enoxaparinu. Pokud by měla léčba sodnou solí enoxaparinu pokračovat, další dávka by neměla být podána dříve než 6 až 8 hodin po odstranění sheatu. V místě výkonu mají být sledovány známky krvácení či vytváření hematomu.

- *Akutní infekční endokarditida*

U pacientů s akutní infekční endokarditidou se používání heparinu obvykle nedoporučuje kvůli riziku krvácení do mozku. Pokud se jeho použití považuje za absolutně nevyhnutelné, rozhodnutí je třeba udělat jen po pečlivém individuálním posouzení poměru přínosu a rizika.

- *Umělá srdeční mechanická chlopně*

Používání sodné soli enoxaparinu u pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní za účelem tromboprofylaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. U pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým byla podávána sodná sůl enoxaparinu za účelem tromboprofylaxe, se zaznamenaly ojedinělé případy trombózy umělé srdeční chlopně. Nejasné okolnosti, včetně základního onemocnění a nedostatečných klinických údajů, omezují zhodnocení těchto případů. Některé z těchto případů byly těhotné ženy, u kterých trombóza způsobila smrt matky i plodu.

- *Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní*

Používání sodné soli enoxaparinu u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní za účelem tromboprofylaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. V klinické studii s těhotnými ženami s umělou mechanickou chlopní, kde se podávala sodná sůl enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně za účelem snížení rizika tromboembolie, došlo ve 2 z 8 žen k tvorbě krevních sraženin, kteréablokovaly chlopně a způsobily smrt matky a plodu. Po uvedení léku na trh se u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým se podával profylakticky sodnou sůl enoxaparinu, zaznamenaly ojedinělé případy trombózy chlopně. Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní mohou být vystaveny vyššímu riziku tromboembolie.

- *Starší pacienti*

Při podávání profylaktických dávek se nepozorovala zvýšená tendence ke krvácení.

Starší pacienti (hlavně 80 a více let) mohou být při podávání terapeutických dávek sodné soli enoxaparinu vystaveni vyššímu riziku komplikací s krvácením. Doporučuje se proto pečlivé klinické

sledování a u pacientů starších 75 let léčených na STEMI je možné zvážit snížení dávky (viz body 4.2 a 5.2).

- *Porucha funkce ledvin*

Pacienti s poruchou funkce ledvin jsou vystaveni vyššímu účinku sodné soli enoxaparinu, čímž se zvyšuje riziko krvácení. U těchto pacientů se doporučuje pečlivé klinické monitorování a mohlo by se zvážit i biologické monitorování měřením anti-Xa aktivity (viz body 4.2 a 5.2). Sodná sůl enoxaparinu se nedoporučuje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu <15 ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během dialýzy.

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-30 ml/min) jsou vystaveni výrazně vyššímu účinku sodné soli enoxaparinu, proto se doporučuje úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimů (viz bod 4.2).

Pacientům se středně závažnou (clearance kreatininu 30-50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min) poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku.

- *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater je potřebná opatrnost při používání sodné soli enoxaparinu, a to kvůli zvýšenému potenciálu krvácení. Úprava dávky na základě monitorování hladiny anti-Xa není spolehlivá u pacientů s cirhózou jater a nedoporučuje se (viz bod 5.2).

- *Nízká hmotnost*

Pacienti s nízkou hmotností (ženy < 45 kg, muži < 57 kg) jsou při podávání profylaktických dávek sodné soli enoxaparinu (neupravených podle hmotnosti pacienta) vystaveni vyššímu účinku léku, to může vést k vyššímu riziku krvácení. Proto se doporučuje pečlivé sledování takových pacientů (viz bod 5.2).

- *Obézní pacienti*

Obézní pacienti mají vyšší riziko tromboembolizmu. Bezpečnost a účinnost profylaktických dávek u obézních pacientů (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) nebyla úplně stanovena a neexistuje konsenzus, pokud jde o úpravu dávek. U těchto pacientů je potřeba pečlivě sledovat projevy a příznaky tromboembolizmu.

- *Hyperkalemie*

Hepariny mohou potlačit sekreci aldosteronu v nadledvinách, což způsobuje hyperkalemii (viz bod 4.8), zejména u pacientů s diabetem mellitus, chronickým selháním ledvin, preexistující metabolickou acidózou, pacientů užívajících léky, o kterých víme, že zvyšují hladinu draslíku (viz bod 4.5). Je potřeba pravidelně monitorovat plazmatickou hladinu draslíku, zejména u rizikových pacientů.

- *Sledovatelnost léku*

Nízkomolekulární hepariny (LMWHs) jsou biologická léčiva. Zdravotnickým pracovníkem se doporučuje zaznamenat obchodní název, číslo šarže podaného léku do zdravotního záznamu pacienta s cílem zlepšit sledovatelnost LMWH.

#### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tzn. je prakticky „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Nedoporučované lékové kombinace

- *Léky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.4)*

Před začátkem terapie sodnou solí enoxaparinu se doporučuje přerušit léčbu některými léky ovlivňujícími hemostázu, pokud nejsou striktně indikované. Pokud je kombinované použití indikované, je nezbytné při používání sodné soli enoxaparinu pečlivě příslušné klinické a laboratorní monitorování. K takovým léčivům patří:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně ketorolaku,

- jiná trombolytika (např. altepláza, retepláza, streptokináza, tenektepláza, urokináza) a antikoagulancia (viz bod 4.2).

#### Lékové kombinace vyžadující opatrnost

S opatrností je možné souběžně se sodnou solí enoxaparinu podávat tyto léky:

- *Jiné léky ovlivňující hemostázu, jako jsou:*
  - inhibitory agregace trombocytů včetně kyseliny acetylsalicylové používané jako antiagregační lék (v dávce na kardioprotekci), klopidogrel, tiklopidin a antagonisty glykoproteinu IIb/IIIa indikované při akutním koronárním syndromu, kvůli riziku krvácení,
  - dextran 40,
  - systémové glukokortikoidy.
- *Léky zvyšující hladinu draslíku*

léky zvyšující sérovou hladinu draslíku se mohou požívat souběžně se sodnou solí enoxaparinu při pečlivém klinickém a laboratorním monitorování (viz body 4.4 a 4.8).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

U lidí nejsou důkazy o průchodu sodné soli enoxaparinu placentární bariérou v druhém a třetím trimestru těhotenství. O prvním trimestru nejsou k dispozici žádné informace.

Studie na zvířatech neprokázaly známky fetotoxicity a teratogenity (viz bod 5.3). Zároveň také ukázaly, že přechod sodné soli enoxaparinu přes placentu je minimální.

Sodnou sůl enoxaparinu je možné používat během těhotenství jen, pokud lékař potvrdí jednoznačnou nezbytnost jeho použití.

Ženy, které dostávají sodnou sůl enoxaparinu během těhotenství, je potřeba pečlivě monitorovat, pokud jde o projevy krvácení nebo výrazné antikoagulace a upozornit je na riziko krvácení. Podle celkových údajů u těhotných žen neexistuje důkaz zvýšeného rizika krvácení, trombocytopenie nebo osteoporózy v porovnání s rizikem pozorovaným u žen, které nejsou těhotné, kromě rizika, které bylo pozorováno u těhotných žen s umělou srdeční čílopní (viz bod 4.4).

Pokud se plánuje epidurální anestezie, doporučuje se nejdříve ukončit léčbu sodnou solí enoxaparinu (viz bod 4.4).

#### Kojení

Není známo, zda se nezměněná sodná sůl enoxaparinu vylučuje do lidského mateřského mléka. U potkanů během kojení je hladina sodné soli enoxaparinu nebo metabolitů v mléku velmi nízká. Perorální absorpce sodné soli enoxaparinu je nepravděpodobná. Thorinane se může používat během kojení.

#### Fertilita

Neexistují klinické údaje související s enoxapariem sodným týkající se fertility. Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Sodná sůl enoxaparinu nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhr bezpečnostního profilu

Sodná sůl enoxaparinu byl hodnocen u více než 15 000 pacientů, kteří ho dostávali v klinických studiích. Studie zahrnovaly: 1776 případů profylaxe hluboké žilní trombózy po ortopedické nebo břišní operaci u pacientů s rizikem tromboembolických komplikací, 1169 případů profylaxe hluboké

žilní trombózy u akutních pacientů se závažně omezenou mobilitou, 559 případů léčby hluboké žilní trombózy s pulmonární embolií nebo bez plicní embolie, 1578 případů léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu a 10176 případů léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI).

Režim podávání sodné soli enoxaparinu v těchto klinických studiích byl různý v závislosti na indikacích. Dávka sodné soli enoxaparinu v profylaxi hluboké žilní trombózy po operaci nebo u akutních pacientů se závažným omezením mobility byla 4 000 IU (40 mg) subkutánně jednou denně. V léčbě hluboké žilní trombózy (deep vein thrombosis, zkr. DVT) s pulmonární embolií (zkr. PE) nebo bez plicní embolie, dostávali pacienti buď dávku 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánně každých 12 hodin, nebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutánně jednou denně. V klinických studiích léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu byly podávány dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánně každých 12 hodin a v klinické studii léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI) byl dávkovací režim sodné soli enoxaparinu bolus 3 000 IU (30 mg) intravenózně a následně 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánně každých 12 hodin.

V klinických studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky krvácení, trombocytopenie a trombóza (viz bod 4.4 a „Výpis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

#### Seznam nežádoucích účinků

Další nežádoucí účinky pozorované v těchto klinických studiích a které byly hlášené po uvedení léku na trh (\* znamená reakce ze zkušenosti po uvedení léku na trh) jsou podrobněji uvedeny níže. Četnost výskytu je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každého orgánového systému jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

#### *Poruchy krve a lymfatického systému*

- časté: krvácení, hemoragická anémie\*, trombocytopenie, trombocytóza
- vzácné: eozinofilie\*
- vzácné: případy imunoalergické trombocytopenie s trombózou, u některých byla trombóza komplikovaná orgánovým infarktem nebo ischemií končetiny (viz bod 4.4).

#### *Poruchy imunitního systému*

- časté: alergická reakce
- vzácné: anafylaktické reakce včetně šoku\*

#### *Poruchy nervového systému*

- časté: bolest hlavy\*

#### *Poruchy cév*

- vzácné: spinální hematom\* (nebo neuraxiální hematom). Tyto reakce mají za následek různé stupně neurologického poškození včetně dlouhodobé nebo permanentní paralýzy (viz bod 4.4)

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

- velmi časté: zvýšení jaterních enzymů (zejména transamináz  $> 3$ -násobek horní hranice normálu)
- méně časté: hepatocelulární poškození jater\*,
- vzácné: cholestatické poškození jater\*

#### *Poruchy kůže a podkoží*

- časté: kopřivka, pruritus, erytém
- méně časté: bulózní dermatitida
- vzácné: alopecie\*
- vzácné: kožní vaskulitida\*, kožní nekróza\* obvykle se vyskytuje v místě vpichu injekce (předchází jí obvykle purpura nebo erytematózní plaky, infiltrované a bolestivé).

Uzlíky (zatvrdliny) v místě injekce (zánětlivé uzlíky, které nebyly cystickým obalem enoxaparinu). Vymizí v průběhu několika dní a není třeba přerušovat léčbu.

#### *Poruchy kosterní a svalové soustavy a pojivové tkáně*

- vzácné: osteoporóza\* po dlouhodobé léčbě (více než 3 měsíce).

#### *Celkové poruchy a reakce v místě podání*

- časté: hematom v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce, jiné reakce v místě vpichu injekce (jako je edém, krvácení, hypersenzitivita, zánět, zhrubnutí, bolest nebo reakce)
- méně časté: lokální podráždění, kožní nekróza v místě vpichu injekce

#### *Laboratorní a funkční vyšetření*

- vzácné: hyperkalemie\*(viz body 4.4 a 4.5)

#### Výpis vybraných nežádoucích reakcí

##### *Krvácení*

Zahrnovalo velké krvácení, hlášené nejvýše u 4,2 % pacientů (chirurgičtí pacienti). Některé z těchto případů byly fatální. Krvácivé komplikace byly považovány za velké, (1) pokud krvácení způsobilo významnou klinickou příhodu, nebo (2) pokud bylo provázeno poklesem hemoglobinu o  $\geq 2$  g/dl nebo transfuzí 2 nebo více jednotek krevních produktů. Retroperitoneální a intrakraniální krvácení bylo vždy považováno za velké.

Podobně jako při podávání jiných antikoagulancií, se může v přítomnosti přidružených rizikových faktorů jako jsou organická poškození s tendencí ke krvácení, invazivní zákroky nebo používání léků ovlivňujících hemostázu, vyskytnout krvácení (viz bod 4.4 a 4.5).

| Třídy orgánových systémů            | Profylaxe u chirurgických pacientů                                                                            | Profylaxe u nechirurgických pacientů         | Léčba pacientů s DVT s nebo bez PE                                                                                                                  | Léčba pacientů s nestabilní anginou a non-Q MI                                                          | Léčba pacientů s akutním STEMI                                                                                                                |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému | <b>Velmi časté:</b><br><b>krvácení<sup>a</sup></b><br><br><b>Vzácné:</b><br><b>retroperitoneální krvácení</b> | <b>Časté:</b><br><b>krvácení<sup>a</sup></b> | <b>Velmi časté:</b><br><b>krvácení<sup>a</sup></b><br><br><b>Méně časté:</b><br><b>intrakraniální krvácení</b><br><b>retroperitoneální krvácení</b> | <b>Časté:</b><br><b>krvácení<sup>a</sup></b><br><br><b>Vzácné:</b><br><b>retroperitoneální krvácení</b> | <b>Časté:</b><br><b>krvácení<sup>a</sup></b><br><br><b>Méně časté:</b><br><b>intrakraniální krvácení</b><br><b>retroperitoneální krvácení</b> |

<sup>a</sup>: jako je hematom, ekchymóza jinde než v místě vpichu, hematom v místě vpichu, hematurie, epistaxe a gastrointestinální krvácení

#### *Trombocytopenie a trombocytóza*

| Třídy orgánových systémů | Profylaxe u chirurgických pacientů | Profylaxe u nechirurgických pacientů | Léčba pacientů s DVT s nebo bez PE | Léčba pacientů s nestabilní anginou a non-Q MI | Léčba pacientů s akutním STEMI |
|--------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|
| MedDRA                   |                                    |                                      |                                    |                                                |                                |

|                                     |                                                                                |                                    |                                                                                |                                    |                                                                                                                              |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému | Velmi časté: <b>trombocytóza</b> <sup>β</sup><br>Časté: <b>trombocytopenie</b> | Méně časté: <b>trombocytopenie</b> | Velmi časté: <b>trombocytóza</b> <sup>β</sup><br>Časté: <b>trombocytopenie</b> | Méně časté: <b>trombocytopenie</b> | Časté: <b>trombocytóza</b> <sup>β</sup><br><b>trombocytopenie</b><br><br>Velmi vzácné: <b>imunoalergická trombocytopenie</b> |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>β</sup>: vzestup krevních destiček > 400 x 10<sup>9</sup>/l

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost sodné soli enoxaparinu u dětí nebyla stanovena (viz bod 4.2).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

### 4.9 Předávkování

#### Známky a příznaky

Náhodné předávkování sodnou solí enoxaparinu po intravenózním, mimotělním či subkutánním podání může vést ke krvácivým komplikacím. Po perorálním podání, dokonce i vysokých dávek, není pravděpodobné, že by se sodná sůl enoxaparinu absorbovala.

#### Léčba

Antikoagulační efekt může být z velké části neutralizován pomalým intravenózním podáním protaminu. Dávka protaminu závisí na podané dávce sodné soli enoxaparinu, přičemž 1 mg protaminu neutralizuje antikoagulační účinek 100 anti-Xa IU (1 mg) sodné soli enoxaparinu, pokud byla sodná sůl enoxaparinu podána během 8 předchozích hodin. Jestliže byla sodná sůl enoxaparinu podána před více než 8 hodinami nebo je nutná druhá dávka protaminu, aplikuje se infuze 0,5 mg protaminu na 100 anti-Xa IU (1 mg) sodné soli enoxaparinu (viz informace pro užití pro protaminové soli). Po uplynutí 12 hodin od injekce sodné soli enoxaparinu se už podání protaminu nedoporučuje. Nicméně ani vysokými dávkami protaminu není nikdy úplně neutralizován anti-Xa účinek sodné soli enoxaparinu (maximálně kolem 60 %) (viz Souhrn charakteristických vlastností solí protaminu).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, hepariny. ATC kód: B01AB05

Thorinane je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

#### Farmakodynamické účinky

Sodná sůl enoxaparinu je nízkomolekulární heparin, který má střední molekulární hmotnost přibližně 4500 daltonů, ve kterém jsou odděleny antitrombotické a antikoagulační aktivity standartního heparinu. Léčivo je sodná sůl.

Je charakterizován vysokou anti-Xa aktivitou (přibližně 100 IU/mg) a nízkou anti-IIa nebo antitrombinovou aktivitou (přibližně 28 IU/mg) s poměrem 3,6. Tyto antikoagulační aktivity jsou zprostředkovány antitrombinem III (ATIII), což u lidí vede k antitrombotickým účinkům.

Kromě anti-Xa/IIa aktivity byly u zdravých subjektů, pacientů i neklinických modelů zjištěny další antikoagulační a antiflogistické vlastnosti sodné soli enoxaparinu. Tyto vlastnosti zahrnují ATIII-dependentní inhibici jiných koagulačních faktorů jako je faktor VIIa, indukci uvolňování endogenního inhibitora cesty tkáňového faktoru (TFPI, Tissue Factor Pathway Inhibitor) a snížené uvolňování von Willebrandova faktoru (vWF) z vaskulárního endotelu do krevního oběhu. Je známo, že tyto faktory přispívají k celkovému antitrombotickému účinku sodné soli enoxaparinu.

V profylaktických dávkách neovlivňuje signifikantně aPTT. Když se používá s kurativním záměrem, aPTT se může prodloužit o 1,5-2,2-násobek konkrétního času při maximu účinku.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Prevence venózní tromboembolické choroby spojená s operací

- Prodloužená profylaxe VTE po ortopedické operaci

Ve dvojité zaslepené studii prodloužené profylaxe pacientů podrobujících se operaci s náhradou kyčelního kloubu, 179 pacientů, kteří nebyli léčeni na venózní tromboembolickou chorobu, dostávalo během hospitalizace na začátku subkutánně 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu, po vyčerpání předepsané délky léčby (post-discharge regimen) byli randomizováni do dvou režimů, buď 4 000 IU (40 mg) (n=90) jednou denně subkutánně, anebo placebo (n=89) na 3 týdny. Výskyt DVT během prodloužené profylaxe byl statisticky významně nižší ve skupině se sodnou solí enoxaparinu ve srovnání s placebem, nebyla hlášena žádná PE. Nevyskytlo se žádné krvácení.

Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

|                                                       | <b>sodná sůl enoxaparinu<br/>4 000 IU (40 mg)<br/>jednou denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>placebo<br/>jednou denně s.c.<br/>n (%)</b> |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Všichni pacienti léčeni prodlouženou profylaxí</b> | 90 (100)                                                                          | 89 (100)                                       |
| <b>celkové VTE</b>                                    | 6 (6,6)                                                                           | 18 (20,2)                                      |
| celkové DVT (%)                                       | 6 (6,6)*                                                                          | 18 (20,2)                                      |
| proximální DVT (%)                                    | 5 (5,6) <sup>#</sup>                                                              | 7 (8,8)                                        |
| *p hodnota oproti placebu =0,008                      |                                                                                   |                                                |
| <sup>#</sup> p hodnota oproti placebu =0,537          |                                                                                   |                                                |

V druhé dvojité zaslepené studii bylo 262 pacientů bez VTE onemocnění, kteří se podrobili operaci s náhradou kyčelního kloubu, léčeni během hospitalizace na začátku sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) s.c., po vyčerpání předepsané délky léčby (post-discharge regimen) byli léčeni sodnou solí 4 000 IU (40 mg) (n=131) jednou denně s.c. nebo placebem (n=131) po dobu tří týdnů. Podobně jako v první studii byl výskyt VTE během prodloužené profylaxe statisticky významně nižší ve skupině se sodnou solí enoxaparinu v porovnání s placebem, a to i pro VTE celkové (sodná sůl enoxaparinu 21 [16%] oproti placebu 45 [34,4%]; p=0,001) i pro DVT (sodná sůl enoxaparinu 8 [6,1%] oproti placebu 28 [21,4%]; p<0,001). Pokud jde o velké krvácení, nezjistil se žádný rozdíl mezi skupinami se sodnou solí enoxaparinu a placebem.

- Prodloužená profylaxe DVT po onkologické operaci

Dvojité zaslepená, multicentrická klinická studie porovnávala bezpečnost a účinnost čtyřtýdenního a jednotýdenního režimu profylaktického podávání sodné soli enoxaparinu u 332 pacientů, kteří se podrobili elektivní operaci z důvodu nádoru v břišní nebo pánevní oblasti. Pacienti dostávali sodnou sůl enoxaparinu (4 000 IU (40 mg) s.c.) denně po dobu 6 až 10 dní a byli náhodně zařazeni k léčbě sodnou solí enoxaparinu nebo placebem pro dalších 21 dní. Bilaterální venografie se provedla mezi 25. a 31. dnem nebo i dříve, pokud se vyskytly příznaky venózního tromboembolismu. Pacienti byli

poté 3 měsíce sledování. Profylaxe sodnou solí enoxaparinu během 4 týdnů po operaci z důvodu rakoviny v břišní nebo pánevní oblasti statisticky výrazně snížila výskyt venograficky prokázané trombózy v porovnání s profylaxí sodnou solí enoxaparinu během jednoho týdne. Poměr venózního tromboembolismu na konci zaslepené fáze studie byl 12,0 % (n=20) ve skupině placebo a 4,8 % (n=8) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu;  $p=0,02$ . Tento rozdíl přetrvával tři měsíce [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9),  $p=0,01$ ]. Pokud jde o poměr krvácení nebo jiných komplikací během zaslepené nebo sledovací fáze, nebyly žádné rozdíly.

*Prevence venózní tromboembolické choroby u interních pacientů s akutním onemocněním, kde se očekává omezení mobility*

Ve dvojité zaslepené, multicentrické studii s paralelními skupinami se porovnávala sodná sůl enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) nebo 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. s placebem v prevenci DVT u interních pacientů s těžkým omezením mobility během akutního omezení (definovaného jako vzdálenost chůze <10 metrů za  $\leq 3$  dny). Tato studie shrnovala pacienty se srdečním selháním (NYHA třída III nebo IV); akutním respiračním selháním nebo komplikovanou chronickou respirační insuficiencí a akutní infekcí nebo akutním revmatem; pokud je to spojeno alespoň s jedním VTE rizikovým faktorem (věk  $\geq 75$  let, rakovina, předcházející VTE, obezita, cévní varixy, hormonální léčba a chronické srdeční nebo respirační selhání).

Celkově bylo ve studii zařazeno 1102 pacientů a 1073 pacientů bylo léčených. Léčba pokračovala po dobu 6 až 14 dní (průměrné trvání léčby 7 dní). Při podávání dávky 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. sodná sůl enoxaparinu statisticky významně snížila výskyt VTE v porovnání s placebem. Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

|                                                                                                | <b>sodná sůl<br/>enoxaparinu<br/>2 000 IU (20 mg)<br/>jednou denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>sodná sůl<br/>enoxaparinu<br/>4 000 IU (40 mg)<br/>jednou denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>placebo<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>všichni léčení interní<br/>pacienti během akutního<br/>onemocnění</b>                       | 287 (100)                                                                             | 291(100)                                                                              | 288 (100)                |
| <b>celkové VTE (%)</b>                                                                         | 43 (15,0)                                                                             | 16 (5,5)*                                                                             | 43 (14,9)                |
| celkové DVT (%)                                                                                | 43 (15,0)                                                                             | 16 (5,5)                                                                              | 40 (13,9)                |
| proximální DVT (%)                                                                             | 13 (4,5)                                                                              | 5 (1,7)                                                                               | 14 (4,9)                 |
| VTE = venózní tromboembolické události, které zahrnovaly DVT, PE a smrt z důvodu tromboembolie |                                                                                       |                                                                                       |                          |
| * p hodnota oproti placebo = 0,0002                                                            |                                                                                       |                                                                                       |                          |

Přibližně 3 měsíce po zařazení zůstával výskyt VTE statisticky významně nižší ve skupině léčené sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) v porovnání se skupinou léčených placebem. Výskyt krvácení celkově byl 8,6 % a výskyt velkého krvácení 1,1 % ve skupině placebo, 11,7 % a 0,3 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) a 12,6 % a 1,7 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg).

*Léčba hluboké žilní trombózy s pulmonární embolií nebo bez ní*

V multicentrické studii s paralelními skupinami bylo 900 pacientů s akutní DVT dolní končetiny a s pulmonární embolií nebo bez ní randomizováno na hospitalizovanou léčbu buď (i) sodnou solí enoxaparinu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c., (ii) sodnou solí enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin s.c. nebo (iii) i.v. bolusem heparinu (5 000 IU), po kterém následovala kontinuální infuze (podávaná s cílem dosáhnout aPTT 55 až 85 sekund. Celkově bylo ve studii randomizováno 900 pacientů a všichni byli léčeni. Všichni pacienti dostávali i léčbu warfarinem sodným (dávka byla upravena podle protrombinového času s cílem dosáhnout INR 2,0 až 3,0) se začátkem v průběhu 72 hodin od začátku léčby sodnou solí enoxaparinu nebo standardní léčby

heparinem a pokračování během 90 dní. Sodná sůl enoxaparinu nebo standardní léčba heparinem se podávala minimálně 5 dní, do dosažení hodnoty INR warfarinu sodného. Oba režimy se sodnou solí enoxaparinu byly rovnocenné jako standardní heparinová léčba, pokud jde o snížení rizika recurence venózního tromboembolizmu (DVT a/nebo PE). Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

|                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>sodná sůl<br/>enoxaparinu<br/>150 IU/kg<br/>(1,5 mg/kg) jednou<br/>denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>sodná sůl<br/>enoxaparinu<br/>100 IU/kg<br/>(1 mg/kg) dvakrát<br/>denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>heparin<br/>aPTT upravovaný<br/>i.v. léčbou<br/>n (%)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>všichni léčeni<br/>pacienti s DVT s PE<br/>nebo bez něj</b>                                                                                                                                                                                                              | 298 (100)                                                                                      | 312 (100)                                                                                     | 290 (100)                                                    |
| <b>celkovo VTE (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                      | 13 (4,4)*                                                                                      | 9 (2,9)*                                                                                      | 12 (4,1)                                                     |
| • jen DVT (%)                                                                                                                                                                                                                                                               | 11 (3,7)                                                                                       | 7 (2,2)                                                                                       | 8 (2,8)                                                      |
| • proximální DVT (%)                                                                                                                                                                                                                                                        | 9 (3,0)                                                                                        | 6 (1,9)                                                                                       | 7 (2,4)                                                      |
| • PE (%)                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2 (0,7)                                                                                        | 2 (0,6)                                                                                       | 4 (1,4)                                                      |
| VTE = venózní tromboembolická událost (DVT a/nebo PE)<br>*interval spolehlivosti 95% pro rozdíly v léčbě celkové VTE byly:<br>- sodná sůl enoxaparinu jednou denně oproti heparinu (-3,0 až 3,5)<br>- sodná sůl enoxaparinu každých 12 hodin oproti heparinu (-4,2 až 1,7). |                                                                                                |                                                                                               |                                                              |

Velké krvácení bylo 1,7 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c., 1,3 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně a 2,1 % ve skupině s heparinem.

#### *Léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST*

V rozsáhlé multicentrické studii bylo zařazeno 3 171 pacientů v akutní fázi nestabilní anginy pectoris nebo non-Q infarktu myokardu, byli randomizováni do dvou skupin tak, že pacienti v jedné skupině dostávali spolu s kyselinou acetylsalicylovou (100 až 325 mg jednou denně) buď s.c. injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin nebo i.v. nefrakcionovaný heparin upravený podle aPTT. Pacienti museli být hospitalizováni minimálně 2 dny a maximálně 8 dní, až do klinické stabilizace, revaskularizační procedury nebo propuštění z nemocnice. Pacienti museli být sledováni po dobu 30 dní. Sodná sůl enoxaparinu v porovnání s heparinem statisticky významně snížil kombinovaný výskyt anginy pectoris, infarktu myokardu a smrti s poklesem 19,8 až 16,6 % (redukce relativního rizika 16,2 %) v den 14. Tato redukce v kombinovaném výskytu přetrvávala po 30 dnech (od 23,3 do 19,8 %; redukce relativního rizika 15 %).

Pokud jde o velké krvácení, nebyly zjištěny žádné rozdíly, i přes to, že v krvácení v místě vpichu subkutánní injekce bylo častější.

#### *Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST-segmentu*

V rozsáhlé multicentrické studii bylo 20 479 pacientů se STEMI vhodných na fibrinolytickou léčbu randomizovaných do dvou skupin; v jedné skupině dostali sodnou sůl enoxaparinu jako jednu bolusovou i.v. dávku 3000 IU (30 mg) plus subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a následně každých 12 hodin subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a ve druhé skupině dostávali intravenózně nefrakcionovaný heparin upravený podle aPTT po dobu 48 hodin. Všichni pacienti byli také léčeni kyselinou acetylsalicylovou po dobu minimálně 30 dní. Strategie dávkování sodné soli enoxaparinu byla přizpůsobena pro pacienty se závažně zhoršenou funkcí ledvin a u starších pacientů ve věku nad 75 let. Subkutánní injekce sodné

solí enoxaparinu se podávaly do té doby, než byl pacient propuštěn z nemocnice nebo po dobu maximálně 8 dní (podle toho, k čemu došlo dříve).

4716 pacientů se podrobilo perkutánní koronární intervenci, přičemž dostávali antitrombotickou podpůrnou léčbu zaslepenými léky studie. Proto pro pacienty léčené sodnou solí enoxaparinu musela být vykonána PCI se sodnou solí enoxaparinu (žádná změna), přičemž byl použit režim stanový v předcházejících studiích, t.j. žádné další dávkování, pokud od posledního subkutánního podání do insuflace balónu uplynulo méně než 8 hodin; i.v. bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu, pokud od posledního subkutánního podání do insuflace balónu uplynulo více než 8 hodin.

Sodná sůl enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem statisticky významně snížil výskyt primárního endpointu – smrti z jakékoliv příčiny nebo opakovaný infarkt myokardu v prvních 30 dnech po randomizaci [9,9 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu v porovnání s 12,0 % ve skupině s nefrakcionovaným heparinem] při redukci relativního rizika 17 % ( $p < 0,001$ ). Benefity léčby sodnou solí enoxaparinu (zjevné ve více ukazatelech účinnosti) se objevily už za 48 hodin, kdy redukce relativního rizika re-infarktu myokardu byla 35 % v porovnání s léčbou nefrakcionovaným heparinem ( $p < 0,001$ ). Benefit sodné soli enoxaparinu v primárním ukazateli byl konzistentní v rámci klíčových podskupin i v rámci věku, pohlaví, lokalizace infarktu, anamnézy diabetu, anamnézy předcházejícího infarktu myokardu, typu použitého fibrinolytika a času do léčby studijním lékem. Zjistil se statisticky významný benefit léčby sodnou solí enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem u pacientů, kteří se podrobili perkutánní koronární intervenci v průběhu 30 dní po randomizaci (23% redukce relativního rizika) nebo kteří byli léčeni konzervativně (farmakologicky) (15% redukce relativního rizika,  $p = 0,27$  pro interakci). Výskyt sdruženého ukazatele, kterým bylo úmrtí, re-infarkt nebo intrakraniální hemoragie na 30. den (měřeno jako čistý klinický benefit) byl statisticky významně nižší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu (10,1 %) v porovnání s heparinem (12,2 %), to představuje 17% redukci relativního rizika v přínos léčby sodnou solí enoxaparinu. Výskyt velkého krvácení po 30 dnech byl statisticky významně vyšší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu (2,1 %) oproti skupině s heparinem (1,4 %). Vyšší výskyt gastrointestinálního krvácení byl podobný v obou skupinách (0,8 % se sodnou solí enoxaparinu oproti 0,7 % s heparinem). Prospěšný účinek sodné soli enoxaparinu na primární cíl pozorovaný během prvních 30 dní se zachoval po dobu 12 měsíců.

#### *Porucha funkce jater*

Podle literárních údajů se používání sodné soli enoxaparinu v dávce 4 000 IU (40 mg) u pacientů s cirhózou (Child-Pugh třída B-C) zdá být v prevenci trombózy portálové žíly bezpečné a účinné. Třeba podotknout, že literární studie mohou mít určitá omezení. U pacientů s poruchou funkce jater je potřebná opatrnost, protože tito pacienti mají vyšší potenciál krvácení (viz bod 4.4) a u pacientů s cirhózou (Child-Pugh třída A, B, C) se žádné studie týkající se formálního stanovení dávky neuskutečnily.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Všeobecná charakteristika

Farmakokinetické parametry sodné soli enoxaparinu byly studovány především ve vztahu k časovému průběhu plazmatické anti-Xa a anti-IIa aktivity, a to v doporučených dávkách po jednorázovém nebo opakovaném subkutánním a po jednorázovém intravenózním podání.

Kvantitativní stanovení anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických účinků bylo provedeno validovanými amidolytickými metodami.

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost sodné soli enoxaparinu po jeho subkutánní aplikaci je na základě anti-Xa aktivity blízka 100%.

Mohou se použít různé dávky, formy a dávkovací režimy.

Průměrné maximální plazmatické anti-Xa aktivity je dosaženo za 3 až 5 hodin po subkutánní aplikaci a dosahuje přibližně 0,2; 0,4 a 1,0 a 1,3 IU/ml po jednorázové subkutánní aplikaci dávky 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg a 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg and 1,5 mg/kg) v uvedeném pořadí.

Intravenózní bolusová dávka 3000 IU (30 mg), po které bezprostředně následuje dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánně každých 12 hodin, poskytuje počáteční vrchol hladiny faktoru anti-Xa 1,16 IU/ml (n=16) a průměrná expozice odpovídá 88 % hladiny ve stabilizovaném stavu. Stabilizovaného stavu se dosahuje druhý den léčby.

Po opakovaném subkutánním podání 4 000 IU (40 mg) jednou denně a 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně u zdravých dobrovolníků je dosaženo ustáleného stavu 2. den při průměrné expozici asi o 15 % vyšší než po jednotlivé dávce. Po opakovaném subkutánním podání 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně je ustáleného stavu dosaženo 3.- 4. den při průměrné expozici o 65 % vyšší než po jednotlivé dávce a je dosaženo maximální plazmatické hladiny asi 1,2 IU/ml a minimální plazmatické hladiny 0,52 IU/ml.

Injekční objem a koncentrace dávky v rozmezí 100-200 mg/ml nemá vliv na farmakokinetické parametry u zdravých dobrovolníků.

Farmakokinetika sodné soli enoxaparinu je po podání dávek vyšších než jsou doporučené dávky lineární. Proměnlivost v rámci organismu nebo mezi více pacienty je nízká. Po opakovaném s.c. podávání se akumulace nezjistila.

Plazmatická anti-IIa aktivita po subkutánním podání je přibližně 10krát nižší než anti-Xa aktivita. Průměrná maximální anti-IIa aktivita je pozorována přibližně 3 až 4 hodiny po subkutánní injekci a dosahuje 0,13 IU/ml po podání 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně resp. 0,19 IU/ml při podání 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně.

#### Distribuce

Distribuční objem anti-Xa aktivity sodné soli enoxaparinu je asi 4,3 litrů a blíží se celkovému objemu krve.

#### Biotransformace

Sodná sůl enoxaparinu se primárně metabolizuje v játrech desulfatizací a/nebo depolymerizací na složky s nižší molekulovou hmotností a výrazně nižší účinností.

#### Eliminace

Sodná sůl enoxaparinu se vyznačuje nízkou clearance, průměrná anti-Xa plazmatická clearance činí 0,74 l/h po podání 150 anti-Xa-IU/kg (1,5 mg/kg) ve formě 6hodinové intravenózní infúze.

Eliminace je jednofázová s eliminačním poločasem anti-Xa aktivity asi 5 hodin po jednorázovém subkutánním podání až asi 7 hodin po opakovaném podání sodné soli enoxaparinu.

Renální clearance aktivních fragmentů představuje přibližně 10 % podané dávky a celková renální exkrece aktivních a neaktivních fragmentů je 40 % dávky.

#### Speciální skupiny pacientů

##### *Starší pacienti*

Výsledky analýzy farmakokinetických dat ukazují, že kinetický profil sodné soli enoxaparinu se při normálních renálních funkcích neliší u starších a mladších pacientů. Vzhledem ke skutečnosti, že se renální funkce s věkem zhoršují, může dojít u starších pacientů ke snížení eliminace sodné soli enoxaparinu (viz body 4.4, 4.2 a 5.2).

##### *Porucha funkce jater*

Ve studii, která proběhla u pacientů s pokročilou cirhózou léčených sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) jednou denně byl pokles v maximu anti-Xa aktivity spojený se vzestupem závažnosti poškození jater (hodnocené dle Child-Pugh kategorií). Tento pokles byl připisován hlavně poklesu hladiny ATIII, sekundárně snížené syntéze ATIII u pacientů s poruchou jater.

##### *Porucha funkce ledvin*

Lineární vztah mezi plazmatickou clearance anti-Xa a clearance kreatininu v rovnovážném stavu ukazuje, že zhoršení renálních funkcí vede ke snížení clearance sodné soli enoxaparinu. Po opakovaném s.c. podání 4 000 IU jednou denně je anti-Xa expozice hodnocená podle AUC v

rovnovážném stavu mírně zvýšená u lehké (clearance kreatininu 50-80 ml/min) a při středně závažné až závažné (clearance kreatininu 30-50 ml/min) poruše funkce ledvin krajně zvýšená. U pacientů trpících těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu <30 ml/min) je AUC v ustáleném stavu po opakovaném podání 4 000 anti-Xa IU (40 mg) jednou denně s.c. signifikantně zvýšena (v průměru o 65 %) (viz body 4.4 a 4.2).

#### *Hemodialýza*

Po jednorázovém i.v. podání sodné soli enoxaparinu v dávce 25 IU, 50 IU nebo 100 IU/kg (0,25; 0,5 nebo 1 mg/kg) byla jeho farmakokinetika podobná jako u kontrolované populace, avšak AUC byla dvakrát vyšší než u kontrolované populace.

#### *Tělesná hmotnost*

V důsledku nižší, váze přizpůsobené clearance u obézních pacientů při subkutánní aplikaci, dochází u obézních zdravých dobrovolníků (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) po opakovaném subkutánním podání 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně k mírnému zvýšení průměrné AUC aktivity anti-Xa oproti kontrolní skupině neobézních pacientů, přestože maximální plasmatická hladina anti-Xa aktivity není zvýšena. U obézních pacientů je po subkutánním podání nižší hmotností ovlivněná clearance.

Při podání jednotlivé dávky 4 000 anti-Xa IU (40 mg) s.c. bez přizpůsobení dávky tělesné hmotnosti pacienta bylo pozorováno, že expozice anti-Xa je o 52 % vyšší u žen o hmotnosti <45 kg a o 27 % vyšší u mužů o hmotnosti <57 kg ve srovnání s pacienty s normální hmotností (viz bod 4.4).

#### Farmakokinetické interakce

Mezi sodnou solí enoxaparinu a trombolitiky nebyly při současném podání pozorovány žádné farmakokinetické interakce.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve 13 týdenní studii toxicity, kde se podávala s.c. sodná sůl enoxaparinu potkanům a psům v dávce 15 mg/kg/den a v 26 týdenní studii toxicity, kde se podávala sodná sůl enoxaparinu s.c. a i.v. potkanům a opicím v dávkách 10 mg/kg/den se jiné nežádoucí účinky sodné soli enoxaparinu kromě antikoagulačního účinku neprokázaly.

Následující testy neprokázaly mutagenní účinky sodné soli enoxaparinu: Amesův test *in-vitro*, progresivní mutační test na buňkách myších lymfomů *in-vitro*, humánní lymfocytový test chromozomových aberací na kostní dřeň potkanů.

Studie vykonané u gravidních samic potkanů a králíků s dávkami sodné soli enoxaparinu do 30mg/kg/den neprokázaly žádné teratogenní účinky na fetotoxicitu. Po s.c. podání dávky nižší než 20 mg/kg/den neměla sodná sůl enoxaparinu vliv na fertilitu ani na reprodukční schopnosti potkaních samců a samic.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

#### Subkutánní injekce

Přípravek Thorinane by se neměl mísit s žádnou jinou injekcí nebo infuzí.

#### Intravenózní (bolusová) injekční technika je určena pouze pro indikaci akutního STEMI

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou

uvedeny v bodě 6.6.

### 6.3 Doba použitelnosti

#### Předplněná injekční stříkačka

2 roky

Rekonstituovaný léčivý přípravek s roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) na injekci nebo 5% glukózou  
8 hodin

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

0,8 ml roztoku v injekční stříkačce z bezbarvého neutrálního skla typu I se stupnicí s fixní jehlou a krytem jehly je uzavřeno chlorbutylovou pryžovou zátkou a červeným polypropylenovým pístem.

Balení se 2 a 10 předplněnými injekčními stříkačkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

#### **NÁVOD K POUŽITÍ: PŘEDNAPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

##### Jak si podáte injekci přípravku Thorinane

Pokud jste schopný(á) si podat tento lék sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se provést injekci samostatně, pokud jste v tom nebyl(a) vyškolen(a). Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

##### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Thorinane***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že lék uvnitř je čirý roztok. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento lék, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu ve vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, kolik budete aplikovat.
- Zkontrolujte si břicho, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, prosakování nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, promluvte si se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam lék aplikovat. Při každém podání změňte místo, kam aplikujete injekci – střídějte pravou a levou část Vašeho břicha. Tento lék by se měl aplikovat injekcí těsně pod kůži Vašeho břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

##### ***Návod pro samostatnou injekci přípravku Thorinane***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete aplikovat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli v relaxované poloze. Ujistěte se, že vidíte místo, kam budete injekci aplikovat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo postel s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně Vašeho břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm mimo Váš pupek a zevně směrem k Vaším bokům.

**Pamatujte:** Neaplikujte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem Vašeho pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Střídějte místo, kam injekci aplikujete, mezi pravým a levým bokem na Vašem

břiše, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce aplikovala.

- 4) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

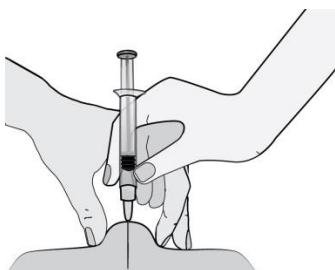


**Nestlačujte** píst před aplikací injekce, abyste odstranil(a) vzduchové bubliny. To může vést ke ztrátě léku. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

- 5) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

**Dbejte na přidržení kožní řasy v průběhu injekce.**

- 6) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte celou délku jehly do kožní řasy.



- 7) Zatlačte na píst prstem. Tím se lék aplikuje do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy v průběhu injekce.

- 8) Jehlu vytáhněte.



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po aplikaci injekce.**

- 9) Vyhod'te použitou stříkačku s jejím ochranným pouzdrům do poskytnuté nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, dejte ji svému lékaři nebo sestře domácí péče, aby je zlikvidovala. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/16/1131/007  
EU/1/16/1131/008

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. září 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Thorinane 10 000 IU (100 mg)/ml injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

10 000 IU/ml (100 mg/ml) injekční roztok

Každá předplněná injekční stříkačka obsahuje enoxaparinum natricum 10 000 IU anti-Xa aktivity (odpovídá 100 mg) v 1 ml vody na injekci.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Sodná sůl enoxaparinu je biologické léčivo získané alkalickou depolymerizací benzylesteru heparinu derivovaného z prasečí střešní sliznice.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.  
Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Thorinane je indikován u dospělých:

- Prevence venózní tromboembolické nemoci v chirurgii u pacientů se středním nebo vysokým rizikem, zejména v ortopedické nebo všeobecné chirurgii, včetně chirurgie nádorových onemocnění.
- Prevence venózní tromboembolické nemoci u interních pacientů s akutním onemocněním (jako je akutní srdeční nedostatečnost, respirační selhání, těžké infekce nebo revmatické onemocnění) a sníženou pohyblivostí a zvýšeným rizikem vzniku venózní tromboembolické příhody.
- Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonární embolie (PE), mimo PE, která by mohla vyžadovat tromboembolickou léčbu nebo operaci.
- Prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během dialýzy
- Akutní koronární syndrom:
  - Léčba nestabilní anginy pectoris a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou, která se užívá perorálně
  - Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) včetně pacientů, u kterých se plánuje konzervativní (farmakologická) léčba nebo pacientů s následnou intervenční léčbou – perkutánní koronární intervencí (PCI).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

*Prevence venózní tromboembolické choroby v chirurgii u pacientů se středním a vysokým rizikem.*

Individuální riziko tromboembolie pro pacienty je možné odhadnout pomocí validovaného modelu stratifikace rizika.

- U pacientů se středním rizikem tromboembolizmu je doporučená dávka 2 000 IU (20 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně ve formě subkutánní (s.c.) injekce. Při chirurgických výkonech se středním rizikem se ukázalo jako účinné a bezpečné začít podávat sodnou sůl enoxaparinu 2000 IU (20 mg) před operací (2 hodiny před).
- U pacientů se středním rizikem je potřebné pokračovat v léčbě sodnou solí enoxaparinu minimálně 7-10 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Je potřeba pokračovat v profylaxii až do chvíle výrazného zlepšení snížené mobility.
- U pacientů s vysokým rizikem tromboembolie je doporučená dávka 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně subkutánní (s.c.) injekcí se začátkem přednostně 12 hodin před operací. Pokud je potřeba dřívější předoperační profylaktické iniciace než 12 hodin (např. pacient s vysokým rizikem čekající na odloženou ortopedickou operaci), poslední injekce se nemá podat později než 12 hodin před operací a pokračovat 12 hodin po operaci.
  - U pacientů podrobujících se velké ortopedické operaci se doporučuje prodloužit tromboprofylaxii až na 5 týdnů.
  - U pacientů s vysokým rizikem venózní tromboembolie (VTE) podrobujících se břišní nebo pánevní operaci kvůli nádorovému onemocnění se doporučuje prodloužit profylaxii až na 4 týdny.

#### *Profylaxie venózní tromboembolie u interních pacientů*

Doporučená dávka sodné soli enoxaparinu je 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. injekcí. Léčba sodnou solí enoxaparinu se předepisuje nejméně 6 až 14 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Přínos léčby trvající déle než 14 dní se nepotvrdil.

#### *Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonární embolie (PE)*

Sodná sůl enoxaparinu se může podávat s.c. injekcí buď jednou denně 150 IU/kg (1,5 mg/kg) nebo dvakrát denně 100 IU/kg (1 mg/kg).

Režim musí zvolit lékař na základě individuálního posouzení a vyhodnocení rizika tromboembolie a rizika krvácení. Dávkovací režim 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně se má použít u nekomplikovaných pacientů s nízkým rizikem rekurence VTE. U všech ostatních pacientů, jako jsou pacienti s obezitou, symptomatickou PE, onkologickým onemocněním, rekurentním VTE nebo proximální trombózou (vena iliaca) se má použít dávkovací režim 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně.

Léčba sodnou solí enoxaparinu se předepisuje průměrně na 10 dní. Léčbu perorálními antikoagulanty je třeba začít, když je to vhodné (viz „Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a perorálními antikoagulanty“ na konci bodu 4.2).

#### *Prevence tvorby trombů během hemodialýzy*

Doporučená dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) sodné soli enoxaparinu.

U pacientů s vysokým rizikem krvácení se musí dávka snížit na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) při dvojitém cévním přístupu nebo na 75 IU/kg (0,75 mg/kg) při jednoduchém cévním přístupu.

Během dialýzy se má sodná sůl enoxaparinu zavést do arteriální linky na začátku dialýzy. Účinek této dávky je obvykle dostatečný pro 4-hodinovou dialýzu, pokud se však zjistí přítomnost fibrinových prstenců, například při dialýze trvající déle než je běžné, může se podat další dávka 50 IU až 100 IU/kg (0,5 až 1 mg/kg).

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se pacientů používajících sodnou sůl enoxaparinu k profylaxii nebo k léčbě v průběhu podávání hemodialýzy.

#### *Akutní koronární syndrom: léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) a akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI)*

- K léčbě nestabilní anginy a NSTEMI je doporučená dávka sodné soli enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin subkutánní injekcí podávanou v kombinaci s antiagregační léčbou.

Léčbu je třeba podávat minimálně 2 dny a pokračovat v ní až do klinické stabilizace. Obvykle je délka léčby 2 až 8 dní.

- Všem pacientům se doporučuje podávat kyselinu acetylsalicylovou, pokud není kontraindikována, s počáteční dávkou 150-300 mg (u pacientů bez předcházející léčby kyselinou salicylovou) a udržovací dávkou 75-325 mg/den, která se podává dlouhodobě bez ohledu na strategii léčby
- K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) je doporučená dávka sodné soli enoxaparinu jedna bolusová dávka 3000 IU (30mg) podaná intravenózně (i.v.) plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánně (s.c.). Následně se podává dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodin (s omezením maximálně na 10 000 IU (100 mg) na každou z prvních dvou dávek podaných s.c.). Současně se má podávat vhodná antiagregační léčba, jako je perorální podávání kyseliny acetylsalicylové (75 až 325 mg jednou denně) pokud není kontraindikována. Doporučuje se, aby léčba sodnou solí enoxaparinu trvala 8 dní nebo do té doby, než pacient přejde do ambulantní léčby, podle toho, co nastane dříve. Pokud se sodná sůl enoxaparinu podává v časovém rozmezí 15 minut před a 30 minut po začátku fibrinolytické léčby
  - Dávkování u pacientů ve věku  $\geq 75$  let je uvedeno v bod „Starší pacienti“.
  - U pacientů léčených perkutánní koronární intervencí (PCI) není potřebná žádná dodatečná dávka, pokud by byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána subkutánně před méně než osmi hodinami před insuflací balónu. Pokud byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána subkutánně před více než osmi hodinami před insuflací balónu, musí se podat dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu jako i.v. bolusová dávka

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost sodné soli enoxaparinu u pediatrických pacientů nebyla stanovena.

#### *Starší pacienti:*

Pro všechny indikace kromě STEMI, u starších pacientů není potřebná úprava dávky, s výjimkou případů s poruchou funkce ledvin (viz bod „porucha funkce ledvin“ a bod 4.4).

K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu u pacientů ve věku 75 a více let, se počáteční i.v. bolusová dávka nesmí použít. Začněte dávkování subkutánní aplikací 75 IU/kg (0,75 mg/kg) každých 12 hodin (s omezením na maximum 7500 IU (75 mg) jen pro každou z prvních dvou dávek podaných subkutánně, potom pro zbývající další dávky je doporučené dávkování 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutánně). Dávkování u starších pacientů s poruchou funkce ledvin je uvedeno níže v bodu „Porucha funkce ledvin“ a v bod 4.4.

#### *Porucha funkce jater:*

U pacientů s poruchou funkce jater jsou k dispozici jen omezené údaje (viz body 5.1 a 5.2) a je třeba u nich postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2)*

- Závažná porucha funkce ledvin.
- Sodná sůl enoxaparinu se nedoporučuje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu  $<15$  ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci, kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy.

Tabulka s dávkováním pro pacienty se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [15-30] ml/min):

| Indikace                                 | Dávkování                                               |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Prevence venózní tromboembolické choroby | 2 000 IU (20 mg) s.c. jednou denně                      |
| Léčba DVT a PE                           | 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně |

|                                                    |                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Léčba anginy a NSTEMI                              | 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně                                                                                             |
| Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku do 75 let)  | 1 x 3 000 IU (30 mg) i.v. bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. každých 24 hodin |
| Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku nad 75 let) | Bez i.v. úvodního bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. každých 24 hodin            |

Úprava doporučeného dávkování se nevztahuje na indikaci týkající se hemodialýzy.

- Mírná a středně závažná porucha funkce ledvin.

Ačkoliv nejsou doporučeny úpravy dávkování u pacientů se středně závažnou (clearance kreatininu 30-50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min) poruchou funkce ledvin, je vhodné pečlivé klinické monitorování.

#### Způsob podání

Thorinane se nesmí podávat intramuskulárně.

K profylaxi venózní tromboembolické choroby po chirurgickém zákroku, k léčbě DVT a PE, k léčbě nestabilní anginy a NSTEMI se sodná sůl enoxaparinu podává s.c. injekcí.

- Při akutním STEMI se léčba začíná jednou i.v. bolusovou injekcí, po které hned následuje s.c. injekce.
- K prevenci tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy se podává do arteriální linky dialyzačního obvodu.

Předplněná injekční stříkačka je připravená na okamžité použití.

Při používání ampulek nebo vícedávkových injekčních lahviček se doporučuje použít tuberkulinovou injekční stříkačku nebo ekvivalent, aby se tím zabezpečilo, že bude do injekční stříkačky natáhnut správný objem léku.

- s.c. injekční technika:

Injekce sodné soli enoxaparinu se má podávat pacientovi přednostně v ležící poloze hlubokou s.c. injekcí.

Pokud používáte předplněnou injekční stříkačku, před podáním injekce z ní neodstříkujte vzduchovou bublinu, aby se zabránilo ztrátám léku. Pokud je potřeba upravit množství léku, které se má podat, podle tělesné hmotnosti pacienta, použijte na dosažení požadovaného množství kalibrovanou injekční stříkačku a přebytečné množství zlikvidujte. Uvědomte si, že v některých případech není možné dosáhnout přesné dávky kvůli kalibraci dílků na injekční stříkačce, v tu chvíli je potřeba objem zaokrouhlit na nejbližší hodnotu.

Injekce se má podat do levé a pravé anterolaterální nebo posterolaterální části břišní stěny.

Celá délka jehly se zavede kolmo do kožního záhybu vytvořeného mezi palcem a ukazovákem. Kožní záhyb se nemá uvolnit do chvíle, kdy injekce je kompletně aplikována. Po podání injekce místo podání nemasírujte.

Poznámka pro předplněné injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem: bezpečnostní systém se aktivuje na konci injekce (viz pokyny v bodu 6.6)

Pokud si pacient bude subkutánní injekci aplikovat sám, je jej potřeba upozornit, aby si velice pozorně přečetl pokyny v příbalové informaci, která je součástí balení léku.

- i.v. (bolus) injekce (jen pro indikaci STEMI):

Při akutním STEMI se léčba začíná jednou i.v. bolusovou injekcí, za kterou ihned následuje s.c. injekce.

Při i.v. injekci se může použít buď vícedávková injekční lahvička nebo předplněná injekční stříkačka. Sodná sůl enoxaparinu se má podat do i.v. linky. Nemá se míchat ani podávat spolu s jinými léky. Na zabránění možnosti smíchání sodné soli enoxaparinu s jinými léky se musí vybraný intravenózní přístup před i po aplikaci sodné soli enoxaparinu promýt dostatečným množstvím solného roztoku nebo roztoku dextrózy na vyčištění přístupu pro lék. Sodná sůl enoxaparinu se může bezpečně podat spolu s normálním roztokem chloridu sodného (fyziologický roztok) (0,9%) nebo s 5% vodným roztokem dextrózy.

- Úvodní bolus 3 000 IU (30 mg)

Pro úvodní bolus 3000 IU (30 mg) podávaný pomocí kalibrované předplněné injekční stříkačky odstříknete nadbytečný objem, tak aby stříkačka obsahovala pouze 3000 IU (30 mg) sodné soli enoxaparinu. Dávku 3000 IU (30 mg) lze pak podat přímo do intravenózní linky.

- Pokud se u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci (PCI) uskutečnilo poslední s.c. podání sodné soli enoxaparinu více než 8 hodin před insuflací balónku

Pro pacienty léčené pro PCI se má podat dostatečný i.v. bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) a to tehdy, pokud byla sodná sůl enoxaparinu podána před více než 8 hodinami před insuflací balónku.

Pro zajištění přesného odměření malého objemu injekce se doporučuje naředit léčivý přípravek na 300 IU/ml (3 mg/ml).

K dosažení koncentrace 300 IU/ml (3 mg/ml) při použití předplněných injekčních stříkaček obsahujících 6000 IU (60 mg) sodnou sůl enoxaparinu se doporučuje použít infuzní vak o objemu 50 ml (např. použít fyziologický roztok (0,9%) nebo 5% vodný roztok dextrózy) následujícím způsobem: Stříkačkou odeberte z infuzního vaku 30 ml roztoku a tento odebraný roztok odstraňte. Celý obsah předplněné injekční stříkačky obsahující 6000 IU (60 mg) sodné soli enoxaparinu vstříknete do vaku ke zbývajícím 20 ml roztoku. Obsah vaku jemně promíchejte. Naberte požadovaný objem naředěného roztoku do stříkačky určené k podání roztoku do intravenózní linky.

Po ukončení ředění lze vypočítat potřebný objem, který má být podán v injekci, pomocí následujícího vzorce: [objem naředěného roztoku (ml) = hmotnost pacienta (kg) x 0,1] nebo podle níže uvedené tabulky. Doporučuje se provádět ředění roztoku bezprostředně před použitím

Objem roztoku, který má být po naředění podán do i.v. linky v koncentracii 300 IU (3 mg) /ml.

| Hmotnost | Požadovaná dávka 30 IU/kg<br>(0,3 mg/kg) | objem, který má být<br>podán po naředění na<br>konečnou koncentraci<br>300 IU (3 mg) / ml |      |
|----------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| [kg]     | IU                                       | [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  |

| <b>Hmotnost</b> | <b>Požadovaná dávka 30 IU/kg<br/>(0,3 mg/kg)</b> | <b>objem, který má být<br/>podán po naředění na<br/>konečnou koncentraci<br/>300 IU (3 mg) / ml</b> |             |
|-----------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>[kg]</b>     | <b>IU</b>                                        | <b>[mg]</b>                                                                                         | <b>[ml]</b> |
| 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          |

- Injekce do arteriální linky::

Injekce je podávána do arteriální linky dialyzačního obvodu pro prevenci tvorby trombu během hemodialýzy v mimotělním oběhu.

#### Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antikoagulancii

- *Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antagonisty vitamínu K (VKA)*

Je nutné zintenzivnit klinické monitorování a laboratorní testy [protrombinový čas vyjádřený jako International Normalized Ratio (INR)] s cílem sledovat účinek VKA.

Vzhledem k časovému interval, než VKA dosáhne svého maximálního účinku, léčba sodnou solí enoxaparinu musí pokračovat v konstantní dávce tak dlouho, dokud je to nutné pro udržení INR v požadovaném terapeutickém rozsahu v dané indikaci ve dvou po sobě jdoucích testech.

U pacientů léčených VKA je potřebné léčbu VKA ukončit a první dávku sodné soli enoxaparinu podat tehdy, když INR poklesne pod terapeutický rozsah.

- *Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a přímými perorálními antikoagulancii (DOAC)*

U pacientů, kteří dostávají v současnosti sodnou sůl enoxaparinu, je potřebné ukončit tuto léčbu a začít s užíváním DOAC od 0 do 2 hodin před časem určeným původně k podání další dávky sodné soli enoxaparinu, dávkování DOAC se má použít tak, jak je uvedeno v jeho SPC.

U pacientů, kteří užívají v současnosti DOAC, se má první dávka sodné soli enoxaparinu podat v čase, kdy se původně měla podat další dávka DOAC.

#### Podání při spinální/epidurální anestezii nebo lumbální punkci

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulancia v kontextu epidurální/spinální anestezie nebo lumbální punkce, musí být prováděno důsledné neurologické monitorování kvůli riziku neuraxiálních hematomů (viz bod 4.4)

##### *-Při dávkování použitým k prevenci*

Mezi poslední injekcí sodné soli enoxaparinu při profylaktickém dávkování a zavedením jehly nebo katetru se musí zachovat časový interval bez punkce nejméně 12h.

Při kontinuálních technikách se má zachovat podobný posun nejméně 12 hodin před odstraněním katetru.

Pro pacienty s clearance kreatininu [15 – 30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 24 hodin. Začít léčbu sodnou solí enoxaparinu v dávce 2 000 IU (20 mg) 2 hodiny před operací není kompatibilní s neuraxiální anestezií.

*-Při dávkách používaných k léčbě*

Mezi poslední injekcí sodné soli enoxaparinu při léčebných dávkách a zavedením jehly nebo katetru se musí zachovat časový interval bez punkce nejméně 24 hodin (viz bod 4.3).

Při kontinuálních technikách se má zachovat podobný posun nejméně 24 hodin před odstraněním katetru.

Pro pacienty s clearance kreatininu [15-30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 48 hodin.

Pacienti dostávající dávky dvakrát denně (t.j. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dvakrát denně nebo 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně) mají vynechat druhou dávku sodné soli enoxaparinu kvůli umožnění dostatečného časového posunu pro zavedení nebo odstranění katetru.

Hladina anti-Xa je v těchto časových bodech stále ještě detekovatelná a toto posunutí negarantuje, že se zabrání vytvoření neuraxiálního hematomu.

Stejně je potřeba zvážit posunutí času podle podání sodné soli enoxaparinu o nejméně 4 hodiny po spinální/epidurální punkci nebo po odstranění katetru. Tento časový posun musí vycházet z vyhodnocení poměru prospěch – riziko s ohledem na riziko trombózy i krvácení v kontextu léčby a rizikových faktorů konkrétního pacienta.

### 4.3 Kontraindikace

Sodná sůl enoxaparinu je kontraindikován u pacientů:

- hypersenzitivita na sodnou sůl enoxaparinu nebo jeho deriváty včetně ostatních nízkomolekulárních heparinů (LMWH) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- s anamnézou na heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT) zprostředkovanou imunitou za posledních 100 dní nebo s přítomností cirkulujících protilátek (viz bod 4.4);
- s aktivním klinicky signifikantním krvácením a stavy s vysokým rizikem krvácení, včetně nedávné cévní mozkové příhody s krvácením, se žaludečními vředy, s přítomností maligního novotvaru s vysokým rizikem krvácení, nedávnou operací mozku, páteře nebo očí, se známým nebo podezřením na varixy jícnu, s arteriovenózními malformacemi, s vaskulárním aneuryzmem nebo s velkými intraspinálními a intracerebrálními vaskulárními abnormalitami;
- při spinální nebo epidurální anestezii nebo lokálně-regionální anestezii, pokud se sodná sůl enoxaparinu použije v předcházejících 24 hodinách (viz. bod 4.4).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### • *Obecně.*

Nízkomolekulární hepariny (LMWH) nelze volně zaměňovat (jednotku za jednotku) se sodnou solí sodné soli enoxaparinu. Tyto léky se liší svým výrobním postupem, molekulární hmotností, specifickou anti Xa aktivitou a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkováním a klinickou účinností a bezpečností.. Následkem toho mají rozdílnou farmakokinetiku a biologickou aktivitu (například antitrombinové aktivitě, interakci s trombocyty). Je třeba proto zvláště věnovat pozornost návodu k použití pro každý přípravek.

#### • *Anamnéza HIT (>100 dní)*

Používání sodné soli enoxaparinu u pacientů s anamnézou imunitou zprostředkované HIT za posledních 100 dní nebo při přítomnosti cirkulujících protilátek je kontraindikováno (viz bod 4.3). Cirkulující protilátky mohou přetrvávat několik let.

U pacientů s anamnézou (>100 dní) heparinem indukované trombocytopenie bez přítomnosti cirkulujících protilátek se má sodná sůl enoxaparinu používat s mimořádnou opatrností. V takovémto

případě je možné rozhodnout o použití sodné soli enoxaparinu jen po pečlivém vyhodnocení poměru přínosu a rizika a po zvážení možnosti neheparinové alternativní léčby (např. danaparoid sodný nebo lepirudin).

- *Monitorování počtu trombocytů*

I u nízkomolekulárních heparinů existuje riziko trombocytopenie vyvolané protilátkami indukovanými heparinem. Pokud dojde k trombocytopenii, vyskytne se obvykle mezi 5. a 21. dnem po zahájení léčby sodnou solí enoxaparinu.

Riziko HIT je vyšší u pacientů po operaci a nejvíce po operaci srdce a u onkologických pacientů.

Proto se doporučuje změřit počet trombocytů na začátku léčby sodnou solí enoxaparinu a potom měřit pravidelně v průběhu léčby.

Pokud existují klinické příznaky připomínající HIT (nová epizoda arteriálního a/nebo venózního tromboembolizmu, bolestivé kožní léze v místě injekce, alergické nebo anafylaktické reakce na léčbu), je potřeba změřit počet trombocytů. Pacienti musí být informováni, že takové příznaky se mohou objevit a v takovém případě musí informovat svého lékaře.

V praxi, pokud se potvrdí signifikantní pokles počtu trombocytů (30 až 50% z výchozí hodnoty), léčba sodnou solí enoxaparinu se musí okamžitě ukončit a pacient musí přejít na jinou, alternativní neheparinovou antikoagulační léčbu.

- *Krvácení*

Stejně jako při jiných antikoagulancích, ve kterémkoliv místě se může vyskytnout krvácení. Pokud se vyskytne, je nutné vyšetřit původ krvácení a začít vhodnou léčbu. Stejně jako při jiné antikoagulační léčbě, sodná sůl enoxaparinu se má použít s opatrností při stavech se zvýšeným potenciálem krvácení, jako je například:

- Porucha hemostázy,
- peptický vřed v anamnéze,
- nedávno prodělaná ischemická cévní mozková příhoda,
- těžká arteriální hypertenze,
- nedávná diabetická retinopatie,
- neurologický nebo oftalmologický chirurgický výkon,
- souběžně podávané léky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.5).

- *Laboratorní vyšetření*

Při podávání v dávkách za účelem profylaxie venózní tromboembolie neovlivňuje sodná sůl enoxaparinu signifikantně čas krvácivosti ani ostatní komplexní koagulační testy, nemá vliv na agregaci trombocytů ani neovlivňuje významně vazbu fibrinogenu na trombocyty.

Při použití vyšších dávek se může vyskytnout prodloužení aktivovaného parciálního trombolplastinového času (APTT) či aktivovaného času koagulace (ACT). Toto prodloužení a zvýšený antitrombotický účinek však nejsou v lineárním vztahu a proto nejsou vhodné k monitoraci aktivity sodné soli enoxaparinu.

- *Spinální/epidurální anestezie nebo lumbální punkce*

Spinální/epidurální anestezie se nesmí dělat v průběhu 24 hodin od podání sodné soli enoxaparinu v terapeutických dávkách (viz bod 4.3).

Při souběžném použití sodné soli enoxaparinu a spinální/epidurální anestezie nebo spinální punkci byly hlášeny případy neuroaxiálních hematomů, které vedly k dlouhodobému nebo trvalému ochrnutí. Tyto případy jsou výjimečné při dávce 4 000 anti-Xa IU (40 mg) subkutánně 1 x denně či nižší. Riziko může být vyšší při podávání vyšších dávek sodné soli enoxaparinu, při užití pooperačních epidurálních katetrů nebo při současném podávání přípravků ovlivňujících hemostázu, jako jsou NSAID, opakovaných epidurálních/spinálních punkcích nebo u pacientů s anamnézou spinálních operací nebo se spinální deformitou.

Při souběžném použití sodné soli enoxaparinu a epidurální/spinální anestezii nebo analgezií nebo spinální punkci, je potřebné vzít v úvahu farmakokinetický profil sodné soli enoxaparinu (viz bod 5.2).

Zavedení a odstranění katetru nebo lumbální punkce je nejvhodnější provést v době, kdy je antikoagulační aktivita sodné soli enoxaparinu nízká, přesné načasování pro dosažení dostatečně nízké antikoagulační aktivity u konkrétního pacienta však není známo. U pacientů s clearance kreatininu [15 až 30 ml/min] je potřebné zvažovat i další okolnosti, protože eliminace sodné soli enoxaparinu trvá déle (viz bod 4.2).

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulační v kontextu epidurální/spinální anestezie nebo analgezie, lumbální punkce, musí být prováděno časté monitorování, aby se zaznamenaly veškeré známky a příznaky neurologické poruchy, jako například bolesti zad v bederní oblasti páteře, senzorické a motorické poruchy (znecitlivění nebo slabost dolních končetin), porucha funkce střeva nebo močového měchýře. Pacienty je třeba poučit, aby ihned informovali svého lékaře, pokud zaznamenají některé z výše zmíněných znaků a příznaků. V případě podezření na příznaky hematomu v míšním kanálu je nutno provést urgentní diagnostiku a zahájit léčbu včetně provedení míšní dekomprese, i přesto, že tato léčba nemusí zabránit nebo zvrátit neurologické následky.

- *Nekróza kůže / kožní vaskulitida*

Při LMWH byla hlášena nekróza kůže a kožní vaskulitida, v takových případech je třeba okamžitě léčbu ukončit.

- *Perkutánní koronární revaskularizace*

Pro zmírnění rizika krvácení hrozícího po vyjmutí cévního zavaděče po katetrizaci prováděné během léčby nestabilní anginy pectoris, non-Q (NSTEMI) infarktu myokardu a akutního infarktu myokardu s ST elevací (STEMI), důsledně dodržujte doporučené intervaly mezi dávkami sodné soli enoxaparinu. Je to důležité k dosažení hemostázy v místě punkce po PCI. V případě použití uzavírajícího zařízení může být sheat odstraněn okamžitě. Pokud je použita manuální kompresní metoda, sheat by měl být odstraněn za 6 hodin po posledním i.v./s.c. podání sodné soli enoxaparinu. Pokud by měla léčba sodnou solí enoxaparinu pokračovat, další dávka by neměla být podána dříve než 6 až 8 hodin po odstranění sheatu. V místě výkonu mají být sledovány známky krvácení či vytváření hematomu.

- *Akutní infekční endokarditida*

U pacientů s akutní infekční endokarditidou se používání heparinu obvykle nedoporučuje kvůli riziku krvácení do mozku. Pokud se jeho použití považuje za absolutně nevyhnutelné, rozhodnutí je třeba udělat jen po pečlivém individuálním posouzení poměru přínosu a rizika.

- *Umělá srdeční mechanická chlopeň*

Používání sodné soli enoxaparinu u pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní za účelem tromboprolaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. U pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým byla podávána sodná sůl enoxaparinu za účelem tromboprolaxe, se zaznamenaly ojedinělé případy trombózy umělé srdeční chlopně. Nejasné okolnosti, včetně základního onemocnění a nedostatečných klinických údajů, omezují zhodnocení těchto případů. Některé z těchto případů byly těhotné ženy, u kterých trombóza způsobila smrt matky i plodu.

- *Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní*

Používání sodné soli enoxaparinu u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní za účelem tromboprolaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. V klinické studii s těhotnými ženami s umělou mechanickou chlopní, kde se podávala sodná sůl enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně za účelem snížení rizika tromboembolie, došlo ve 2 z 8 žen k tvorbě krevních sraženin, kteréablokovaly chlopeň a způsobily smrt matky a plodu. Po uvedení léku na trh se u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým se podával profylakticky sodnou sůl enoxaparinu, zaznamenaly ojedinělé případy trombózy chlopně. Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní mohou být vystaveny vyššímu riziku tromboembolie.

- *Starší pacienti*

Při podávání profylaktických dávek se nepozorovala zvýšená tendence ke krvácení.

Starší pacienti (hlavně 80 a více let) mohou být při podávání terapeutických dávek sodné soli enoxaparinu vystaveni vyššímu riziku komplikací s krvácením. Doporučuje se proto pečlivé klinické sledování a u pacientů starších 75 let léčených na STEMI je možné zvážit snížení dávky (viz body 4.2 a 5.2).

- *Porucha funkce ledvin*

Pacienti s poruchou funkce ledvin jsou vystaveni vyššímu účinku sodné soli enoxaparinu, čímž se zvyšuje riziko krvácení. U těchto pacientů se doporučuje pečlivé klinické monitorování a mohlo by se zvážit i biologické monitorování měřením anti-Xa aktivity (viz body 4.2 a 5.2). Sodná sůl enoxaparinu se nedoporučuje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu <15 ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během dialýzy.

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-30 ml/min) jsou vystaveni výrazně vyššímu účinku sodné soli enoxaparinu, proto se doporučuje úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimů (viz bod 4.2).

Pacientům se středně závažnou (clearance kreatininu 30-50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min) poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku.

- *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater je potřebná opatrnost při používání sodné soli enoxaparinu, a to kvůli zvýšenému potenciálu krvácení. Úprava dávky na základě monitorování hladiny anti-Xa není spolehlivá u pacientů s cirhózou jater a nedoporučuje se (viz bod 5.2).

- *Nízká hmotnost*

Pacienti s nízkou hmotností (ženy < 45 kg, muži < 57 kg) jsou při podávání profylaktických dávek sodné soli enoxaparinu (neupravených podle hmotnosti pacienta) vystaveni vyššímu účinku léku, to může vést k vyššímu riziku krvácení. Proto se doporučuje pečlivé sledování takových pacientů (viz bod 5.2).

- *Obézní pacienti*

Obézní pacienti mají vyšší riziko tromboembolizmu. Bezpečnost a účinnost profylaktických dávek u obézních pacientů (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) nebyla úplně stanovena a neexistuje konsenzus, pokud jde o úpravu dávek. U těchto pacientů je potřeba pečlivě sledovat projevy a příznaky tromboembolizmu.

- *Hyperkalemie*

Hepariny mohou potlačit sekreci aldosteronu v nadledvinách, což způsobuje hyperkalemii (viz bod 4.8), zejména u pacientů s diabetem mellitus, chronickým selháním ledvin, preexistující metabolickou acidózou, pacientů užívajících léky, o kterých víme, že zvyšují hladinu draslíku (viz bod 4.5). Je potřeba pravidelně monitorovat plazmatickou hladinu draslíku, zejména u rizikových pacientů.

- *Sledovatelnost léku*

Nízkomolekulární hepariny (LMWHs) jsou biologická léčiva. Zdravotnickým pracovníkem se doporučuje zaznamenat obchodní název, číslo šarže podaného léku do zdravotního záznamu pacienta s cílem zlepšit sledovatelnost LMWH.

#### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tzn. je prakticky „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Nedoporučované lékové kombinace

- *Léky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.4)*

Před začátkem terapie sodnou solí enoxaparinu se doporučuje přerušit léčbu některými léky ovlivňujícími hemostázu, pokud nejsou striktně indikované. Pokud je kombinované použití

indikované, je nezbytné při používání sodné soli enoxaparinu pečlivě příslušné klinické a laboratorní monitorování. K takovým léčivům patří:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně ketorolaku,
- jiná trombolytika (např. altepláza, retepláza, streptokináza, tenektepláza, urokináza) a antikoagulancia (viz bod 4.2).

#### Lékové kombinace vyžadující opatrnost

S opatrností je možné souběžně se sodnou solí enoxaparinu podávat tyto léky:

- *Jiné léky ovlivňující hemostázu, jako jsou:*
  - inhibitory agregace trombocytů včetně kyseliny acetylsalicylové používané jako antiagregační lék (v dávce na kardioprotekci), klopido-grel, tiklopidin a antagonisty glykoproteinu IIb/IIIa indikované při akutním koronárním syndromu, kvůli riziku krvácení,
  - dextran 40,
  - systémové glukokortikoidy.
- *Léky zvyšující hladinu draslíku*

léky zvyšující sérovou hladinu draslíku se mohou požívat souběžně se sodnou solí enoxaparinu při pečlivém klinickém a laboratorním monitorování (viz body 4.4 a 4.8).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

U lidí nejsou důkazy o průchodu sodné soli enoxaparinu placentární bariérou v druhém a třetím trimestru těhotenství. O prvním trimestru nejsou k dispozici žádné informace.

Studie na zvířatech neprokázaly známky fetotoxicity a teratogenity (viz bod 5.3). Zároveň také ukázaly, že přechod sodné soli enoxaparinu přes placentu je minimální.

Sodnou sůl enoxaparinu je možné používat během těhotenství jen, pokud lékař potvrdí jednoznačnou nezbytnost jeho použití.

Ženy, které dostávají sodnou sůl enoxaparinu během těhotenství, je potřeba pečlivě monitorovat, pokud jde o projevy krvácení nebo výrazné antikoagulace a upozornit je na riziko krvácení. Podle celkových údajů u těhotných žen neexistuje důkaz zvýšeného rizika krvácení, trombocytopenie nebo osteoporózy v porovnání s rizikem pozorovaným u žen, které nejsou těhotné, kromě rizika, které bylo pozorováno u těhotných žen s umělou srdeční chlopní (viz bod 4.4).

Pokud se plánuje epidurální anestezie, doporučuje se nejdříve ukončit léčbu sodnou solí enoxaparinu (viz bod 4.4).

### Kojení

Není známo, zda se nezměněná sodná sůl enoxaparinu vylučuje do lidského mateřského mléka. U potkanů během kojení je hladina sodné soli enoxaparinu nebo metabolitů v mléku velmi nízká. Perorální absorpce sodné soli enoxaparinu je nepravděpodobná. Thorinane se může používat během kojení.

### Fertilita

Neexistují klinické údaje související s enoxapariem sodným týkající se fertility. Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Sodná sůl enoxaparinu nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhr bezpečnostního profilu

Sodná sůl enoxaparinu byl hodnocen u více než 15 000 pacientů, kteří ho dostávali v klinických studiích. Studie zahrnovaly: 1776 případů profylaxe hluboké žilní trombózy po ortopedické nebo břišní operaci u pacientů s rizikem tromboembolických komplikací, 1169 případů profylaxe hluboké žilní trombózy u akutních pacientů se závažně omezenou mobilitou, 559 případů léčby hluboké žilní trombózy s pulmonární embolií nebo bez plicní embolie, 1578 případů léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu a 10176 případů léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI).

Režim podávání sodné soli enoxaparinu v těchto klinických studiích byl různý v závislosti na indikacích. Dávka sodné soli enoxaparinu v profylaxi hluboké žilní trombózy po operaci nebo u akutních pacientů se závažným omezením mobility byla 4 000 IU (40 mg) subkutánně jednou denně. V léčbě hluboké žilní trombózy (deep vein thrombosis, zkr. DVT) s pulmonární embolií (zkr. PE) nebo bez plicní embolie, dostávali pacienti buď dávku 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánně každých 12 hodin, nebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutánně jednou denně. V klinických studiích léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu byly podávány dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánně každých 12 hodin a v klinické studii léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI) byl dávkovací režim sodné soli enoxaparinu bolus 3 000 IU (30 mg) intravenózně a následně 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánně každých 12 hodin.

V klinických studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky krvácení, trombocytopenie a trombóza (viz bod 4.4 a „Výpis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

### Seznam nežádoucích účinků

Další nežádoucí účinky pozorované v těchto klinických studiích a které byly hlášené po uvedení léku na trh (\* znamená reakce ze zkušenosti po uvedení léku na trh) jsou podrobněji uvedeny níže. Četnost výskytu je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každého orgánového systému jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

#### *Poruchy krve a lymfatického systému*

- časté: krvácení, hemoragická anémie\*, trombocytopenie, trombocytóza
- vzácné: eozinofilie\*
- vzácné: případy imunoalergické trombocytopenie s trombózou, u některých byla trombóza komplikovaná orgánovým infarktem nebo ischemií končetiny (viz bod 4.4).

#### *Poruchy imunitního systému*

- časté: alergická reakce
- vzácné: anafylaktické reakce včetně šoku\*

#### *Poruchy nervového systému*

- časté: bolest hlavy\*

#### *Poruchy cév*

- vzácné: spinální hematom\* (nebo neuraxiální hematom). Tyto reakce mají za následek různé stupně neurologického poškození včetně dlouhodobé nebo permanentní paralýzy (viz bod 4.4)

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

- velmi časté: zvýšení jaterních enzymů (zejména transamináz  $> 3$ -násobek horní hranice normálu)
- méně časté: hepatocelulární poškození jater\*,
- vzácné: cholestatické poškození jater\*

#### *Poruchy kůže a podkoží*

- časté: kopřivka, pruritus, erytém

- méně časté: bulózní dermatitida
- vzácné: alopecie\*
- vzácné: kožní vaskulitida\*, kožní nekróza\* obvykle se vyskytuje v místě vpichu injekce (předchází jí obvykle purpura nebo erytematózní plaky, infiltrované a bolestivé).

Uzlíky (zatvrdliny) v místě injekce (zánětlivé uzlíky, které nebyly cystickým obalem enoxaparinu).

Vymizí v průběhu několika dní a není třeba přerušovat léčbu.

#### *Poruchy kosterní a svalové soustavy a pojivové tkáně*

- vzácné: osteoporóza\* po dlouhodobé léčbě (více než 3 měsíce).

#### *Celkové poruchy a reakce v místě podání*

- časté: hematom v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce, jiné reakce v místě vpichu injekce (jako je edém, krvácení, hypersenzitivita, zánět, zhrubnutí, bolest nebo reakce)
- méně časté: lokální podráždění, kožní nekróza v místě vpichu injekce

#### *Laboratorní a funkční vyšetření*

- vzácné: hyperkalemie\*(viz body 4.4 a 4.5)

#### Výpis vybraných nežádoucích reakcí

##### *Krvácení*

Zahrnovalo velké krvácení, hlášené nejvýše u 4,2 % pacientů (chirurgičti pacienti). Některé z těchto případů byly fatální. Krvácivé komplikace byly považovány za velké, (1) pokud krvácení zapříčinilo významnou klinickou příhodu, nebo (2) pokud bylo provázeno poklesem hemoglobinu o  $\geq 2$  g/dl nebo transfuzí 2 nebo více jednotek krevních produktů. Retroperitoneální a intrakraniální krvácení bylo vždy považováno za velké.

Podobně jako při podávání jiných antikoagulancií, se může v přítomnosti přidružených rizikových faktorů jako jsou organická poškození s tendencí ke krvácení, invazivní zákroky nebo používání léků ovlivňujících hemostázu, vyskytnout krvácení (viz bod 4.4 a 4.5).

| Třídy orgánových systémů            | Profylaxe u chirurgických pacientů                                                    | Profylaxe u nechirurgických pacientů | Léčba pacientů s DVT s nebo bez PE                                                                                          | Léčba pacientů s nestabilní anginou a non-Q MI                                  | Léčba pacientů s akutním STEMI                                                                                        |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému | <b>Velmi časté: krvácení<sup>a</sup></b><br><b>Vzácné: retroperitoneální krvácení</b> | <b>Časté: krvácení<sup>a</sup></b>   | <b>Velmi časté: krvácení<sup>a</sup></b><br><b>Méně časté: intrakraniální krvácení</b><br><b>retroperitoneální krvácení</b> | <b>Časté: krvácení<sup>a</sup></b><br><b>Vzácné: retroperitoneální krvácení</b> | <b>Časté: krvácení<sup>a</sup></b><br><b>Méně časté: intrakraniální krvácení</b><br><b>retroperitoneální krvácení</b> |

<sup>a</sup>: jako je hematom, ekchymóza jinde než v místě vpichu, hematom v místě vpichu, hematurie, epistaxe a gastrointestinální krvácení

#### *Trombocytopenie a trombocytóza*

| Třídy orgánových systémů | Profylaxe u chirurgických pacientů | Profylaxe u nechirurgických pacientů | Léčba pacientů s DVT s nebo bez PE | Léčba pacientů s nestabilní anginou a non-Q MI | Léčba pacientů s akutním STEMI |
|--------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|
| MedDRA                   |                                    |                                      |                                    |                                                |                                |

|                                           |                                                                                         |                                       |                                                                                         |                                       |                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krve<br>a lymfatického<br>systému | Velmi časté:<br><b>trombocytóza<sup>β</sup></b><br><br>Časté:<br><b>trombocytopenie</b> | Méně časté:<br><b>trombocytopenie</b> | Velmi časté:<br><b>trombocytóza<sup>β</sup></b><br><br>Časté:<br><b>trombocytopenie</b> | Méně časté:<br><b>trombocytopenie</b> | Časté:<br><b>trombocytóza<sup>β</sup></b><br><b>trombocytopenie</b><br><br>Velmi vzácné:<br><b>imunoalergická<br/>trombocytopenie</b> |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>β</sup>: vzestup krevních destiček > 400 x 10<sup>9</sup>/l

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost sodné soli enoxaparinu u dětí nebyla stanovena (viz bod 4.2).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

### 4.9 Předávkování

#### Známky a příznaky

Náhodné předávkování sodnou solí enoxaparinu po intravenózním, mimotělním či subkutánním podání může vést ke krvácivým komplikacím. Po perorálním podání, dokonce i vysokých dávek, není pravděpodobné, že by se sodná sůl enoxaparinu absorbovala.

#### Léčba

Antikoagulační efekt může být z velké části neutralizován pomalým intravenózním podáním protaminu. Dávka protaminu závisí na podané dávce sodné soli enoxaparinu, přičemž 1 mg protaminu neutralizuje antikoagulační účinek 100 anti-Xa IU (1 mg) sodné soli enoxaparinu, pokud byla sodná sůl enoxaparinu podána během 8 předchozích hodin. Jestliže byla sodná sůl enoxaparinu podána před více než 8 hodinami nebo je nutná druhá dávka protaminu, aplikuje se infuze 0,5 mg protaminu na 100 anti-Xa IU (1 mg) sodné soli enoxaparinu (viz informace pro užití pro protaminové soli). Po uplynutí 12 hodin od injekce sodné soli enoxaparinu se už podání protaminu nedoporučuje. Nicméně ani vysokými dávkami protaminu není nikdy úplně neutralizován anti-Xa účinek sodné soli enoxaparinu (maximálně kolem 60 %) (viz Souhrn charakteristických vlastností solí protaminu).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, hepariny. ATC kód: B01AB05

Thorinane je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky

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

#### Farmakodynamické účinky

Sodná sůl enoxaparinu je nízkomolekulární heparin, který má střední molekulární hmotnost přibližně 4500 daltonů, ve kterém jsou odděleny antitrombotické a antikoagulační aktivity standardního heparinu. Léčivo je sodná sůl.

Je charakterizován vysokou anti-Xa aktivitou (přibližně 100 IU/mg) a nízkou anti-IIa nebo antitrombinovou aktivitou (přibližně 28 IU/mg) s poměrem 3,6. Tyto antikoagulační aktivity jsou zprostředkovány antitrombinem III (ATIII), což u lidí vede k antitrombotickým účinkům.

Kromě anti-Xa/IIa aktivity byly u zdravých subjektů, pacientů i neklinických modelů zjištěny další antikoagulační a antiflogistické vlastnosti sodné soli enoxaparinu. Tyto vlastnosti zahrnují ATIII-dependentní inhibici jiných koagulačních faktorů jako je faktor VIIa, indukci uvolňování endogenního inhibitora cesty tkáňového faktoru (TFPI, Tissue Factor Pathway Inhibitor) a snížené uvolňování von Willebrandova faktoru (vWF) z vaskulárního endotelu do krevního oběhu. Je známo, že tyto faktory přispívají k celkovému antitrombotickému účinku sodné soli enoxaparinu.

V profylaktických dávkách neovlivňuje signifikantně aPTT. Když se používá s kurativním záměrem, aPTT se může prodloužit o 1,5-2,2-násobek konkrétního času při maximu účinku.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Prevence venózní tromboembolické choroby spojená s operací

- Prodloužená profylaxe VTE po ortopedické operaci

Ve dvojité zaslepené studii prodloužené profylaxe pacientů podrobujících se operaci s náhradou kyčelního kloubu, 179 pacientů, kteří nebyli léčeni na venózní tromboembolickou chorobu, dostávalo během hospitalizace na začátku subkutánně 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu, po vyčerpání předepsané délky léčby (post-discharge regimen) byli randomizováni do dvou režimů, buď 4 000 IU (40 mg) (n=90) jednou denně subkutánně, anebo placebo (n=89) na 3 týdny. Výskyt DVT během prodloužené profylaxe byl statisticky významně nižší ve skupině se sodnou solí enoxaparinu ve srovnání s placebem, nebyla hlášena žádná PE. Nevyskytlo se žádné krvácení.

Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

|                                                       | <b>sodná sůl enoxaparinu<br/>4 000 IU (40 mg)<br/>jednou denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>placebo<br/>jednou denně s.c.<br/>n (%)</b> |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Všichni pacienti léčeni prodlouženou profylaxí</b> | 90 (100)                                                                          | 89 (100)                                       |
| <b>celkové VTE</b>                                    | 6 (6,6)                                                                           | 18 (20,2)                                      |
| celkové DVT (%)                                       | 6 (6,6)*                                                                          | 18 (20,2)                                      |
| proximální DVT (%)                                    | 5 (5,6) <sup>#</sup>                                                              | 7 (8,8)                                        |
| *p hodnota oproti placebu =0,008                      |                                                                                   |                                                |
| <sup>#</sup> p hodnota oproti placebu =0,537          |                                                                                   |                                                |

V druhé dvojité zaslepené studii bylo 262 pacientů bez VTE onemocnění, kteří se podrobili operaci s náhradou kyčelního kloubu, léčeni během hospitalizace na začátku sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) s.c., po vyčerpání předepsané délky léčby (post-discharge regimen) byli léčeni sodnou solí 4 000 IU (40 mg) (n=131) jednou denně s.c. nebo placebem (n=131) po dobu tří týdnů. Podobně jako v první studii byl výskyt VTE během prodloužené profylaxe statisticky významně nižší ve skupině se sodnou solí enoxaparinu v porovnání s placebem, a to i pro VTE celkové (sodná sůl enoxaparinu 21 [16%] oproti placebu 45 [34,4%]; p=0,001) i pro DVT (sodná sůl enoxaparinu 8 [6,1%] oproti placebu 28 [21,4%]; p<0,001). Pokud jde o velké krvácení, nezjistil se žádný rozdíl mezi skupinami se sodnou solí enoxaparinu a placebem.

- Prodloužená profylaxe DVT po onkologické operaci

Dvojité zaslepená, multicentrická klinická studie porovnávala bezpečnost a účinnost čtyřtýdenního a jednotýdenního režimu profylaktického podávání sodné soli enoxaparinu u 332 pacientů, kteří se podrobili elektivní operaci z důvodu nádoru v břišní nebo pánevní oblasti. Pacienti dostávali sodnou sůl enoxaparinu (4 000 IU (40 mg) s.c.) denně po dobu 6 až 10 dní a byli náhodně zařazeni k léčbě sodnou solí enoxaparinu nebo placebem pro dalších 21 dní. Bilaterální venografie se provedla mezi 25. a 31. dnem nebo i dříve, pokud se vyskytly příznaky venózního tromboembolismu. Pacienti byli

poté 3 měsíce sledování. Profylaxe sodnou solí enoxaparinu během 4 týdnů po operaci z důvodu rakoviny v břišní nebo pánevní oblasti statisticky výrazně snížila výskyt venograficky prokázané trombózy v porovnání s profylaxí sodnou solí enoxaparinu během jednoho týdne. Poměr venózního tromboembolismu na konci zaslepené fáze studie byl 12,0 % (n=20) ve skupině placebo a 4,8 % (n=8) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu;  $p=0,02$ . Tento rozdíl přetrvával tři měsíce [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9),  $p=0,01$ ]. Pokud jde o poměr krvácení nebo jiných komplikací během zaslepené nebo sledovací fáze, nebyly žádné rozdíly.

*Prevence venózní tromboembolické choroby u interních pacientů s akutním onemocněním, kde se očekává omezení mobility*

Ve dvojité zaslepené, multicentrické studii s paralelními skupinami se porovnávala sodná sůl enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) nebo 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. s placebem v prevenci DVT u interních pacientů s těžkým omezením mobility během akutního omezení (definovaného jako vzdálenost chůze <10 metrů za  $\leq 3$  dny). Tato studie shrnovala pacienty se srdečním selháním (NYHA třída III nebo IV); akutním respiračním selháním nebo komplikovanou chronickou respirační insuficiencí a akutní infekcí nebo akutním revmatem; pokud je to spojeno alespoň s jedním VTE rizikovým faktorem (věk  $\geq 75$  let, rakovina, předcházející VTE, obezita, cévní varixy, hormonální léčba a chronické srdeční nebo respirační selhání).

Celkově bylo ve studii zařazeno 1102 pacientů a 1073 pacientů bylo léčených. Léčba pokračovala po dobu 6 až 14 dní (průměrné trvání léčby 7 dní). Při podávání dávky 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. sodná sůl enoxaparinu statisticky významně snížila výskyt VTE v porovnání s placebem. Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

|                                                                                                | <b>sodná sůl<br/>enoxaparinu<br/>2 000 IU (20 mg)<br/>jednou denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>sodná sůl<br/>enoxaparinu<br/>4 000 IU (40 mg)<br/>jednou denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>placebo<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>všichni léčení interní<br/>pacienti během akutního<br/>onemocnění</b>                       | 287 (100)                                                                             | 291(100)                                                                              | 288 (100)                |
| <b>celkové VTE (%)</b>                                                                         | 43 (15,0)                                                                             | 16 (5,5)*                                                                             | 43 (14,9)                |
| celkové DVT (%)                                                                                | 43 (15,0)                                                                             | 16 (5,5)                                                                              | 40 (13,9)                |
| proximální DVT (%)                                                                             | 13 (4,5)                                                                              | 5 (1,7)                                                                               | 14 (4,9)                 |
| VTE = venózní tromboembolické události, které zahrnovaly DVT, PE a smrt z důvodu tromboembolie |                                                                                       |                                                                                       |                          |
| * p hodnota oproti placebu = 0,0002                                                            |                                                                                       |                                                                                       |                          |

Přibližně 3 měsíce po zařazení zůstával výskyt VTE statisticky významně nižší ve skupině léčené sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) v porovnání se skupinou léčených placebem. Výskyt krvácení celkově byl 8,6 % a výskyt velkého krvácení 1,1 % ve skupině placebo, 11,7 % a 0,3 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) a 12,6 % a 1,7 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg).

*Léčba hluboké žilní trombózy s pulmonární embolií nebo bez ní*

V multicentrické studii s paralelními skupinami bylo 900 pacientů s akutní DVT dolní končetiny a s pulmonární embolií nebo bez ní randomizováno na hospitalizovanou léčbu buď (i) sodnou solí enoxaparinu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c., (ii) sodnou solí enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin s.c. nebo (iii) i.v. bolusem heparinu (5 000 IU), po kterém následovala kontinuální infuze (podávaná s cílem dosáhnout aPTT 55 až 85 sekund. Celkově bylo ve studii randomizováno 900 pacientů a všichni byli léčeni. Všichni pacienti dostávali i léčbu warfarinem sodným (dávka byla upravena podle protrombinového času s cílem dosáhnout INR 2,0 až 3,0) se začátkem v průběhu 72 hodin od začátku léčby sodnou solí enoxaparinu nebo standardní léčby

heparinem a pokračování během 90 dní. Sodná sůl enoxaparínu nebo standardní léčba heparinem se podávala minimálně 5 dní, do dosažení hodnoty INR warfarínu sodného. Oba režimy se sodnou solí enoxaparínu byly rovnocenné jako standardní heparinová léčba, pokud jde o snížení rizika recurence venózního tromboembolizmu (DVT a/nebo PE). Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

|                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>sodná sůl<br/>enoxaparínu<br/>150 IU/kg<br/>(1,5 mg/kg) jednou<br/>denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>sodná sůl<br/>enoxaparínu<br/>100 IU/kg<br/>(1 mg/kg) dvakrát<br/>denně s.c.<br/>n (%)</b> | <b>heparin<br/>aPTT upravovaný<br/>i.v. léčbou<br/>n (%)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>všichni léčeni<br/>pacienti s DVT s PE<br/>nebo bez něj</b>                                                                                                                                                                                                              | 298 (100)                                                                                      | 312 (100)                                                                                     | 290 (100)                                                    |
| <b>celkovo VTE (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                      | 13 (4,4)*                                                                                      | 9 (2,9)*                                                                                      | 12 (4,1)                                                     |
| • jen DVT (%)                                                                                                                                                                                                                                                               | 11 (3,7)                                                                                       | 7 (2,2)                                                                                       | 8 (2,8)                                                      |
| • proximální DVT<br>(%)                                                                                                                                                                                                                                                     | 9 (3,0)                                                                                        | 6 (1,9)                                                                                       | 7 (2,4)                                                      |
| • PE (%)                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2 (0,7)                                                                                        | 2 (0,6)                                                                                       | 4 (1,4)                                                      |
| VTE = venózní tromboembolická událost (DVT a/nebo PE)<br>*interval spolehlivosti 95% pro rozdíly v léčbě celkové VTE byly:<br>- sodná sůl enoxaparínu jednou denně oproti heparínu (-3,0 až 3,5)<br>- sodná sůl enoxaparínu každých 12 hodin oproti heparínu (-4,2 až 1,7). |                                                                                                |                                                                                               |                                                              |

Velké krvácení bylo 1,7 % ve skupině se sodnou solí enoxaparínu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c., 1,3 % ve skupině se sodnou solí enoxaparínu 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně a 2,1 % ve skupině s heparinem.

#### *Léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST*

V rozsáhlé multicentrické studii bylo zařazeno 3 171 pacientů v akutní fázi nestabilní anginy pectoris nebo non-Q infarktu myokardu, byli randomizováni do dvou skupin tak, že pacienti v jedné skupině dostávali spolu s kyselinou acetylsalicylovou (100 až 325 mg jednou denně) buď s.c. injekci sodné soli enoxaparínu v dávce 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin nebo i.v. nefrakcionovaný heparin upravený podle aPTT. Pacienti museli být hospitalizováni minimálně 2 dny a maximálně 8 dní, až do klinické stabilizace, revaskularizační procedury nebo propuštění z nemocnice. Pacienti museli být sledováni po dobu 30 dní. Sodná sůl enoxaparínu v porovnání s heparinem statisticky významně snížil kombinovaný výskyt anginy pectoris, infarktu myokardu a smrti s poklesem 19,8 až 16,6 % (redukce relativního rizika 16,2 %) v den 14. Tato redukce v kombinovaném výskytu přetrvávala po 30 dnech (od 23,3 do 19,8 %; redukce relativního rizika 15 %).

Pokud jde o velké krvácení, nebyly zjištěny žádné rozdíly, i přes to, že v krvácení v místě vpichu subkutánní injekce bylo častější.

#### *Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST-segmentu*

V rozsáhlé multicentrické studii bylo 20 479 pacientů se STEMI vhodných na fibrinolytickou léčbu randomizovaných do dvou skupin; v jedné skupině dostali sodnou sůl enoxaparínu jako jednu bolusovou i.v. dávku 3000 IU (30 mg) plus subkutánní injekci sodné soli enoxaparínu v dávce 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a následně každých 12 hodin subkutánní injekci sodné soli enoxaparínu v dávce 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a ve druhé skupině dostávali intravenózně nefrakcionovaný heparin upravený podle aPTT po dobu 48 hodin. Všichni pacienti byli také léčeni kyselinou acetylsalicylovou po dobu minimálně 30 dní. Strategie dávkování sodné soli enoxaparínu byla přizpůsobena pro pacienty se závažně zhoršenou funkcí ledvin a u starších pacientů ve věku nad 75 let. Subkutánní injekce sodné

solí enoxaparinu se podávaly do té doby, než byl pacient propuštěn z nemocnice nebo po dobu maximálně 8 dní (podle toho, k čemu došlo dříve).

4716 pacientů se podrobilo perkutánní koronární intervenci, přičemž dostávali antitrombotickou podpůrnou léčbu zaslepenými léky studie. Proto pro pacienty léčené sodnou solí enoxaparinu musela být vykonána PCI se sodnou solí enoxaparinu (žádná změna), přičemž byl použit režim stanový v předcházejících studiích, t.j. žádné další dávkování, pokud od posledního subkutánního podání do insuflace balónu uplynulo méně než 8 hodin; i.v. bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu, pokud od posledního subkutánního podání do insuflace balónu uplynulo více než 8 hodin.

Sodná sůl enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem statisticky významně snížil výskyt primárního endpointu – smrti z jakékoliv příčiny nebo opakovaný infarkt myokardu v prvních 30 dnech po randomizaci [9,9 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu v porovnání s 12,0 % ve skupině s nefrakcionovaným heparinem] při redukci relativního rizika 17 % ( $p < 0,001$ ). Benefity léčby sodnou solí enoxaparinu (zjevné ve více ukazatelech účinnosti) se objevily už za 48 hodin, kdy redukce relativního rizika re-infarktu myokardu byla 35 % v porovnání s léčbou nefrakcionovaným heparinem ( $p < 0,001$ ). Benefit sodné soli enoxaparinu v primárním ukazateli byl konzistentní v rámci klíčových podskupin i v rámci věku, pohlaví, lokalizace infarktu, anamnézy diabetu, anamnézy předcházejícího infarktu myokardu, typu použitého fibrinolytika a času do léčby studijním lékem. Zjistil se statisticky významný benefit léčby sodnou solí enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem u pacientů, kteří se podrobili perkutánní koronární intervenci v průběhu 30 dní po randomizaci (23% redukce relativního rizika) nebo kteří byli léčeni konzervativně (farmakologicky) (15% redukce relativního rizika,  $p = 0,27$  pro interakci). Výskyt sdruženého ukazatele, kterým bylo úmrtí, re-infarkt nebo intrakraniální hemoragie na 30. den (měřeno jako čistý klinický benefit) byl statisticky významně nižší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu (10,1 %) v porovnání s heparinem (12,2 %), to představuje 17% redukci relativního rizika v přínos léčby sodnou solí enoxaparinu. Výskyt velkého krvácení po 30 dnech byl statisticky významně vyšší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu (2,1 %) oproti skupině s heparinem (1,4 %). Vyšší výskyt gastrointestinálního krvácení byl podobný v obou skupinách (0,8 % se sodnou solí enoxaparinu oproti 0,7 % s heparinem). Prospěšný účinek sodné soli enoxaparinu na primární cíl pozorovaný během prvních 30 dní se zachoval po dobu 12 měsíců.

#### *Porucha funkce jater*

Podle literárních údajů se používání sodné soli enoxaparinu v dávce 4 000 IU (40 mg) u pacientů s cirhózou (Child-Pugh třída B-C) zdá být v prevenci trombózy portálové žíly bezpečné a účinné. Třeba podotknout, že literární studie mohou mít určitá omezení. U pacientů s poruchou funkce jater je potřebná opatrnost, protože tito pacienti mají vyšší potenciál krvácení (viz bod 4.4) a u pacientů s cirhózou (Child-Pugh třída A, B, C) se žádné studie týkající se formálního stanovení dávky neuskutečnily.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Všeobecná charakteristika

Farmakokinetické parametry sodné soli enoxaparinu byly studovány především ve vztahu k časovému průběhu plazmatické anti-Xa a anti-IIa aktivity, a to v doporučených dávkách po jednorázovém nebo opakovaném subkutánním a po jednorázovém intravenózním podání.

Kvantitativní stanovení anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických účinků bylo provedeno validovanými amidolytickými metodami.

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost sodné soli enoxaparinu po jeho subkutánní aplikaci je na základě anti-Xa aktivity blízka 100%.

Mohou se použít různé dávky, formy a dávkovací režimy.

Průměrné maximální plazmatické anti-Xa aktivity je dosaženo za 3 až 5 hodin po subkutánní aplikaci a dosahuje přibližně 0,2; 0,4 a 1,0 a 1,3 IU/ml po jednorázové subkutánní aplikaci dávky 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg a 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg and 1,5 mg/kg) v uvedeném pořadí.

Intravenózní bolusová dávka 3000 IU (30 mg), po které bezprostředně následuje dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánně každých 12 hodin, poskytuje počáteční vrchol hladiny faktoru anti-Xa 1,16 IU/ml (n=16) a průměrná expozice odpovídá 88 % hladiny ve stabilizovaném stavu. Stabilizovaného stavu se dosahuje druhý den léčby.

Po opakovaném subkutánním podání 4 000 IU (40 mg) jednou denně a 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně u zdravých dobrovolníků je dosaženo ustáleného stavu 2. den při průměrné expozici asi o 15 % vyšší než po jednotlivé dávce. Po opakovaném subkutánním podání 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně je ustáleného stavu dosaženo 3.- 4. den při průměrné expozici o 65 % vyšší než po jednotlivé dávce a je dosaženo maximální plazmatické hladiny asi 1,2 IU/ml a minimální plazmatické hladiny 0,52 IU/ml.

Injekční objem a koncentrace dávky v rozmezí 100-200 mg/ml nemá vliv na farmakokinetické parametry u zdravých dobrovolníků.

Farmakokinetika sodné soli enoxaparinu je po podání dávek vyšších než jsou doporučené dávky lineární. Proměnlivost v rámci organismu nebo mezi více pacienty je nízká. Po opakovaném s.c. podávání se akumulace nezjistila.

Plazmatická anti-IIa aktivita po subkutánním podání je přibližně 10krát nižší než anti-Xa aktivita. Průměrná maximální anti-IIa aktivita je pozorována přibližně 3 až 4 hodiny po subkutánní injekci a dosahuje 0,13 IU/ml po podání 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně resp. 0,19 IU/ml při podání 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně.

#### Distribuce

Distribuční objem anti-Xa aktivity sodné soli enoxaparinu je asi 4,3 litrů a blíží se celkovému objemu krve.

#### Biotransformace

Sodná sůl enoxaparinu se primárně metabolizuje v játrech desulfatizací a/nebo depolymerizací na složky s nižší molekulovou hmotností a výrazně nižší účinností.

#### Eliminace

Sodná sůl enoxaparinu se vyznačuje nízkou clearance, průměrná anti-Xa plazmatická clearance činí 0,74 l/h po podání 150 anti Xa-IU/kg (1,5 mg/kg) ve formě 6hodinové intravenózní infúze.

Eliminace je jednofázová s eliminačním poločasem anti-Xa aktivity asi 5 hodin po jednorázovém subkutánním podání až asi 7 hodin po opakovaném podání sodné soli enoxaparinu.

Renální clearance aktivních fragmentů představuje přibližně 10 % podané dávky a celková renální exkrece aktivních a neaktivních fragmentů je 40 % dávky.

#### Speciální skupiny pacientů

##### *Starší pacienti*

Výsledky analýzy farmakokinetických dat ukazují, že kinetický profil sodné soli enoxaparinu se při normálních renálních funkcích neliší u starších a mladších pacientů. Vzhledem ke skutečnosti, že se renální funkce s věkem zhoršují, může dojít u starších pacientů ke snížení eliminace sodné soli enoxaparinu (viz body 4.4, 4.2 a 5.2).

##### *Porucha funkce jater*

Ve studii, která proběhla u pacientů s pokročilou cirhózou léčených sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) jednou denně byl pokles v maximu anti-Xa aktivity spojený se vzestupem závažnosti poškození jater (hodnocené dle Child-Pugh kategorií). Tento pokles byl připisován hlavně poklesu hladiny ATIII, sekundárně snížené syntéze ATIII u pacientů s poruchou jater.

##### *Porucha funkce ledvin*

Lineární vztah mezi plazmatickou clearance anti-Xa a clearance kreatininu v rovnovážném stavu ukazuje, že zhoršení renálních funkcí vede ke snížení clearance sodné soli enoxaparinu. Po opakovaném s.c. podání 4 000 IU jednou denně je anti-Xa expozice hodnocená podle AUC v

rovnovážném stavu mírně zvýšená u lehké (clearance kreatininu 50-80 ml/min) a při středně závažné až závažné (clearance kreatininu 30-50 ml/min) poruše funkce ledvin krajně zvýšená. U pacientů trpících těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu <30 ml/min) je AUC v ustáleném stavu po opakovaném podání 4 000 anti-Xa IU (40 mg) jednou denně s.c. signifikantně zvýšena (v průměru o 65 %) (viz body 4.4 a 4.2).

#### *Hemodialýza*

Po jednorázovém i.v. podání sodné soli enoxaparinu v dávce 25 IU, 50 IU nebo 100 IU/kg (0,25; 0,5 nebo 1 mg/kg) byla jeho farmakokinetika podobná jako u kontrolované populace, avšak AUC byla dvakrát vyšší než u kontrolované populace.

#### *Tělesná hmotnost*

V důsledku nižší, váze přizpůsobené clearance u obézních pacientů při subkutánní aplikaci, dochází u obézních zdravých dobrovolníků (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) po opakovaném subkutánním podání 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně k mírnému zvýšení průměrné AUC aktivity anti-Xa oproti kontrolní skupině neobézních pacientů, přestože maximální plasmatická hladina anti-Xa aktivity není zvýšena. U obézních pacientů je po subkutánním podání nižší hmotností ovlivněná clearance.

Při podání jednotlivé dávky 4 000 anti-Xa IU (40 mg) s.c. bez přizpůsobení dávky tělesné hmotnosti pacienta bylo pozorováno, že expozice anti-Xa je o 52 % vyšší u žen o hmotnosti <45 kg a o 27 % vyšší u mužů o hmotnosti <57 kg ve srovnání s pacienty s normální hmotností (viz bod 4.4).

#### Farmakokinetické interakce

Mezi sodnou solí enoxaparinu a trombolitiky nebyly při současném podání pozorovány žádné farmakokinetické interakce.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve 13 týdenní studii toxicity, kde se podávala s.c. sodná sůl enoxaparinu potkanům a psům v dávce 15 mg/kg/den a v 26 týdenní studii toxicity, kde se podávala sodná sůl enoxaparinu s.c. a i.v. potkanům a opicím v dávkách 10 mg/kg/den se jiné nežádoucí účinky sodné soli enoxaparinu kromě antikoagulačního účinku neprokázaly.

Následující testy neprokázaly mutagenní účinky sodné soli enoxaparinu: Amesův test *in-vitro*, progresivní mutační test na buňkách myších lymfomů *in-vitro*, humánní lymfocytový test chromozomových aberací na kostní dřeň potkanů.

Studie vykonané u gravidních samic potkanů a králíků s dávkami sodné soli enoxaparinu do 30mg/kg/den neprokázaly žádné teratogenní účinky na fetotoxicitu. Po s.c. podání dávky nižší než 20 mg/kg/den neměla sodná sůl enoxaparinu vliv na fertilitu ani na reprodukční schopnosti potkaních samců a samic.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

#### Subkutánní injekce

Přípravek Thorinane by se neměl mísit s žádnou jinou injekcí nebo infuzí.

#### Intravenózní (bolusová) injekční technika je určena pouze pro indikaci akutního STEMI

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### 6.3 Doba použitelnosti

#### Předplněná injekční stříkačka

2 roky

#### Rekonstituovaný léčivý přípravek s roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) na injekci nebo 5% glukózou

8 hodin

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

1,0 ml roztoku v injekční stříkačce z bezbarvého neutrálního skla typu I se stupnicí s fixní jehlou a krytem jehly je uzavřeno chlorbutylovou pryžovou zátkou a černým polypropylenovým pístem.

Balení se 2 a 10 předplněnými injekčními stříkačkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

#### **NÁVOD K POUŽITÍ: PŘEDNAPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA**

##### Jak si podáte injekci přípravku Thorinane

Pokud jste schopný(á) si podat tento lék sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se provést injekci samostatně, pokud jste v tom nebyl(a) vyškolen(a). Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

##### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Thorinane***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že lék uvnitř je čirý roztok. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento lék, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu ve vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, kolik budete aplikovat.
- Zkontrolujte si břicho, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, prosakování nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, promluvte si se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam lék aplikovat. Při každém podání změňte místo, kam aplikujete injekci – střídějte pravou a levou část Vašeho břicha. Tento lék by se měl aplikovat injekcí těsně pod kůži Vašeho břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

##### ***Návod pro samostatnou injekci přípravku Thorinane***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete aplikovat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli v relaxované poloze. Ujistěte se, že vidíte místo, kam budete injekci aplikovat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo postel s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně Vašeho břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm mimo Váš pupek a zevně směrem k Vaším bokům.

**Pamatujte:** Neaplikujte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem Vašeho pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Střídějte místo, kam injekci aplikujete, mezi pravým a levým bokem na Vašem břiše, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce aplikovala.

- 4) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

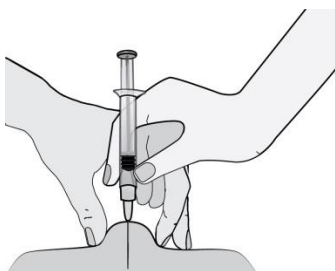


**Nestlačujte** píst před aplikací injekce, abyste odstranil(a) vzduchové bubliny. To může vést ke ztrátě léku. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

- 5) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

**Dbajte na přidržení kožní řasy v průběhu injekce.**

- 6) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte celou délku jehly do kožní řasy.



- 7) Zatlačte na píst prstem. Tím se lék aplikuje do tukové tkáně břicha. Dbajte na přidržení kožní řasy v průběhu injekce.

- 8) Jehlu vytáhněte.



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po aplikaci injekce.**

- 9) Vyhod'te použitou stříkačku s jejím ochranným pouzdem do poskytnuté nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, dejte ji svému lékaři nebo sestře domácí péče, aby je zlikvidovala. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/16/1131/009  
EU/1/16/1131/010

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. září 2016

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /  
BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ  
/ VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A  
ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

**A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky / biologických léčivých látek

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd  
No.19, Gaoxinzhongyi Road, Hi-tech Industrial Park  
Nanshan District  
0000 Shenzhen  
ČÍNA

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS, DEPARTMENT OF CHEMISTRY, SERVICE LABORATORY „CHEMICAL ANALYSIS-QUALITY CONTROL“  
Panepistimiopolis Zografou  
15771 Athens Attiki  
ŘECKO

**B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

**C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Léčivý přípravek již není registrován

**A. OZNAČENÍ NA OBALU**

Léčivý přípravek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KARTON (balení po 2 nebo 10 kusech)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Thorinane 2000 IU (20 mg)/0,2 ml injekční roztok  
enoxaparinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna přednaplněná injekční stříkačka (0,2 ml) obsahuje enoxaparinum natrium 2 000 IU (20 mg).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Voda na injekci

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.  
2 předplněné injekční stříkačky  
10 předplněných injekčních stříkaček

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pouze k jednorázovému použití.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní, intravenózní podání.  
Mimotělní podání (v dialyzačním okruhu).

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP:  
Rekonstituovaný roztok je třeba použít během 8 hodin.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1131/001  
EU/1/16/1131/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Thorinane 2000 IU (20 mg)/0,2 ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Thorinane 2000 IU (20 mg)/0,2 ml injekční roztok  
Enoxaparinum natricum  
SC, IV a mimotělní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET****6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KARTON (balení po 2 nebo 10 kusech)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Thorinane 4000 IU (40 mg)/0,4 ml injekční roztok  
enoxaparinum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna přednaplněná injekční stříkačka (0,4 ml) obsahuje enoxaparinum natricum 4 000 IU (40 mg).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Voda na injekci

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

2 předplněné injekční stříkačky

10 předplněných injekčních stříkaček

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní, intravenózní podání.

Mimotělní podání (v dialyzačním okruhu).

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP:

Rekonstituovaný roztok je třeba použít během 8 hodin.

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1131/003  
EU/1/16/1131/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Thorinane 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Thorinane 4000 IU (40 mg)/0,4 ml injekční roztok  
Enoxaparinum natricum  
SC, IV a mimotělní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET****6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KARTON (balení po 2 nebo 10 kusech)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Thorinane 6000 IU (60 mg)/0,6 ml injekční roztok  
enoxaparinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna přednaplněná injekční stříkačka (0,6 ml) obsahuje enoxaparinum natricum 6000 IU (60 mg).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Voda na injekci

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.  
2 předplněné injekční stříkačky  
10 předplněných injekčních stříkaček

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pouze k jednorázovému použití.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní, intravenózní podání.  
Mimotělní podání (v dialyzačním okruhu).

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP:  
Rekonstituovaný roztok je třeba použít během 8 hodin

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1131/005  
EU/1/16/1131/006

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Thorinane 6000 IU (60 mg)/0,6 ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Thorinane 6000 IU (60 mg)/0,6 ml injekční roztok  
Enoxaparinum natricum  
SC, IV a mimotělní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET****6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KARTON (balení po 2 nebo 10 kusech)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Thorinane 8000 IU (80 mg)/0,8 ml injekční roztok  
enoxaparinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna přednaplněná injekční stříkačka (0,8 ml) obsahuje enoxaparinum natrium 8000 IU (80 mg).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Voda na injekci

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.  
2 předplněné injekční stříkačky  
10 předplněných injekčních stříkaček

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pouze k jednorázovému použití.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní, intravenózní podání.  
Mimotělní podání (v dialyzačním okruhu).

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP:  
Rekonstituovaný roztok je třeba použít během 8 hodin.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1131/007  
EU/1/16/1131/008

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Thorinane 8000 IU (80 mg)/0,8 ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Thorinane 8000 IU (80 mg)/0,8 ml injekční roztok  
Enoxaparinum natricum  
SC, IV a mimotělní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET****6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KARTON (balení po 2 nebo 10 kusech)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Thorinane 10000 IU (100 mg)/ml injekční roztok  
enoxaparinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna přednaplněná injekční stříkačka (1,0 ml) obsahuje enoxaparinum natricum 10000 IU (100 mg).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Voda na injekci

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.  
2 předplněné injekční stříkačky  
10 předplněných injekčních stříkaček

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pouze k jednorázovému použití.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní, intravenózní podání.  
Mimotělní podání (v dialyzačním okruhu).

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP:  
Rekonstituovaný roztok je třeba použít během 8 hodin.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1131/009  
EU/1/16/1131/010

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Thorinane 10000 IU (100 mg)/ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Thorinane 10000 IU (100 mg)/ml injekční roztok  
Enoxaparinum natricum  
SC, IV a mimotělní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET****6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Léčivý přípravek již není registrován

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Thorinane 2,000 IU (20 mg)/0,2 ml injekční roztok** enoxaparinum natrium

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Thorinane a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Thorinane používat
3. Jak se přípravek Thorinane používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Thorinane uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Thorinane a k čemu se používá**

Přípravek Thorinane obsahuje účinnou látku, která se nazývá sodná sůl enoxaparinu a patří mezi nízkomolekulární hepariny (LMWH - low molecular weight heparin).

Thorinane působí dvěma mechanismy.

- 1) Zastavení zvětšování existujících krevních sraženin. Pomáhá vašemu tělu při jejich rozkladu a brání jim působit další poškození.
- 2) Brání vzniku krevních sraženin ve Vaší krvi.

Přípravek Thorinane lze použít:

- k léčbě krevních sraženin, které se Vám už v krvi vytvořily
- k zabránění tvorby krevních sraženin v následujících situacích:
  - před operací a po operaci
  - pokud máte akutní chorobu a nacházíte se v období, během kterého máte sníženou pohyblivost
  - pokud trpíte nestabilní anginou (stav, kdy se do srdce nedostává dostatečné množství krve)
  - po srdečním infarktu
- na zabránění tvorby krevních sraženin v hadičkách dialyzačního přístroje (používá se u lidí, kteří mají onemocnění ledvin).

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Thorinane používat**

##### **Nepoužívejte přípravek Thorinane:**

- jestliže jste alergický(á) na sodnou sůl enoxaparinu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Mezi příznaky alergické reakce patří vyrážka, problémy s polykáním nebo s dýcháním, otok rtů, tváře, hrdla nebo jazyku.

- pokud jste alergický(á) na heparin nebo na jiné nízkomolekulární hepariny jako například nadroparin, tinzaparin nebo dalteparin.
- pokud se u vás v průběhu posledních 100 dní objevila taková reakce na heparin, která způsobuje velký pokles počtu krevních destiček - tato reakce se nazývá heparinem indukovaná trombocytopenie nebo pokud máte v krvi protilátky proti sodné soli enoxaparinu.
- pokud trpíte silným krvácením nebo stavem s vysokým rizikem krvácení (jako například žaludeční vřed, nedávné krvácení do mozku nebo oka).
- pokud používáte přípravek Thorinane k léčbě krevních sraženin a chystáte se podstoupit znecitlivění aplikované do páteře (spinální nebo epidurální anestezii) nebo odběr mozkomíšního moku z páteřního kanálu (lumbální punkci) během 24 hodin.

### **Upozornění a opatření**

Pokud používáte Thorinane, nesmí se zaměňovat s jinými přípravky patřícími do skupiny nízkomolekulárních heparinů. Je to z toho důvodu, že tyto přípravky nejsou úplně stejné a nemají stejnou aktivitu a postup při používání.

Dříve než použijete přípravek Thorinane, poraďte se so svým lékařem nebo lékárníkem.

- pokud se u Vás někdy objevila reakce na heparin, která způsobila závažný pokles počtu krevních destiček
- pokud se chystáte se podstoupit znecitlivění aplikované do páteře (spinální nebo epidurální anestezii) nebo odběr mozkomíšního moku z páteřního kanálu (lumbální punkci)(viz Operace a anestetika): musí být dodržen časový odstup mezi podáním přípravku THORINANE a touto procedurou.
- pokud máte mechanickou srdeční chlopeč
- pokud trpíte endokarditidou (infekce vnitřní výstelky srdce)
- pokud jste někdy měl(a) žaludeční vřed
- pokud jste nedávno prodělal(a) mozkovou příhodu
- pokud máte vysoký krevní tlak
- pokud máte cukrovku nebo problémy s cévami v oku způsobené cukrovkou (diabetická retinopatie)
- pokud jste nedávno podstoupil(a) operaci oka nebo mozku
- pokud jste vyššího věku (nad 65 roků) především pokud máte víc jak 75 roků
- pokud máte onemocnění ledvin
- pokud máte onemocnění jater
- pokud jste podvyživený(á) nebo máte nadváhu
- pokud máte vysokou hladinu draslíku v krvi (dá se zkontrolovat krevními testy)
- pokud v současnosti užíváte přípravky ovlivňující krvácení (viz níže – Další léčivé přípravky).

Kvůli kontrole hladiny krevních destiček a draslíku v krvi Vám mohou být předtím, než začnete používat tento přípravek a potom v průběhu léčby v pravidelných intervalech prováděny krevní testy.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Thorinane**

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- warfarin – používá se k ředění krve
- aspirin (rovněž známý jako kyselina acetylsalicylová nebo ASA), klopidogrel nebo další přípravky, které se používají na zastavení tvorby krevních sraženin (viz též bod 3, “Změna antikoagulačního přípravku”)
- injekce dextranu – používá se jako objemová náhrada krve
- ibuprofen, diklofenak, ketorolak nebo jiné přípravky známé jako nesteroidní protizánětlivé léky, které se používají k léčbě bolesti a otoků při artritidě (zánět kloubů) nebo při dalších onemocněních
- prednisolon, dexametazon nebo další přípravky používané k léčbě astmatu, revmatoidní artritidy a dalších onemocnění

- přípravky zvyšující hladinu draslíku v krvi, jako jsou draselné soli, tablety podporující odvod vody z těla, další přípravky k léčbě srdečních onemocnění.

### **Operace a anestetika**

Pokud se chystáte podstoupit spinální punkci nebo operaci, při které se používají tlumící přípravky nazývané epidurální nebo spinální anestetika, sdělte svému lékaři, že užíváte přípravek Thorinane. Viz část “Nepoužívejte přípravek Thorinane”. Rovněž sdělte svému lékaři, pokud trpíte jakýmkoli potížením se zády nebo pokud jste někdy již podstoupil(a) operaci zad.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve než začnete tento přípravek používat.

Pokud jste těhotná a máte mechanickou srdeční chlopu, může u Vás být vyšší riziko vzniku krevních sraženin. Váš lékař to s Vámi musí prodiskutovat.

Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem než užijete přípravek.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Thorinane nemá žádný vliv na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje.

Doporučuje se, aby lékař zaznamenal obchodní název a číslo šarže přípravku, který používáte.

### **Přípravek Thorinane obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tzn. je prakticky “bez sodíku”.

## **3. Jak se přípravek Thorinane používá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Pokud Vám byl předepsán tento přípravek:**

- přípravek Thorinane podává obvykle lékař nebo zdravotní sestra. Je to proto, neboť tento přípravek se podává ve formě injekce.
- Po propuštění z nemocnice může být i nadále nutné pokračovat v používání přípravku Thorinane a budete si ho podávat sám(a) (viz níže návod k použití, jako postupovat).
- přípravek Thorinane se obvykle podává subkutánní injekcí (subkutánně).
- přípravek Thorinane lze podat injekcí do žíly (intravenózně) po určitých typech srdečního infarktu nebo operace.
- přípravek Thorinane lze přidat do hadičky dialyzačního okruhu vedoucí ven z těla (arteriální část) na začátku dialýzy.

Nepodávejte injekci přípravku Thorinane do svalu.

### **Jaké množství vám má být podáno**

- O tom, jaká dávka přípravku Thorinane Vám má být podána, rozhodne lékař. Dávka je závislá na důvodu, pro který se přípravek používá.
- Pokud máte onemocnění ledvin, může Vám být podaná menší dávka přípravku Thorinane.

#### **1. Léčba již vzniklých krevních sraženin v krvi**

- Obvyklá dávka je 150 IU (1,5 mg) na každý kilogram vaší tělesné hmotnosti jedenkrát denně nebo dávka 100 IU (1 mg) na každý kilogram vaší tělesné hmotnosti dvakrát denně.
- Lékař rozhodne, jak dlouho Vám bude podáván přípravek Thorinane.

#### **2. Zabránění tvorby krevních sraženin v následujících situacích:**

❖ *Operace nebo období snížené pohyblivosti v důsledku nemoci*

- Dávka bude závislá na tom, jaká je u Vás pravděpodobnost, že se Vám vytvoří sraženina. Dostanete dávku 2 000 IU (20 mg) nebo 4 000 IU (40 mg) přípravku Thorinane každý den.
- Pokud se chystáte na operaci, obvykle Vám bude první injekce podána 2 hodiny nebo 12 hodin před operací.
- Pokud máte v důsledku nemoci sníženou pohyblivost, za normální situace Vám bude podána dávka 4 000 IU (40 mg) přípravku Thorinane každý den.
- Lékař rozhodne, jak dlouho Vám bude podáván přípravek Thorinane.

#### ❖ *Po prodělaném srdečním infarktu*

Přípravek Thorinane lze používat při dvou odlišných typech srdečního infarktu, jeden se nazývá STEMI (infarkt myokardu s elevací ST segmentu) a druhý je Non –STEMI (NSTEMI). Množství přípravku Thorinane, které Vám bude podáno, závisí na vašem věku a typu srdečního infarktu, který jste prodělal(a).

Srdeční infarkt typu NSTEMI:

- obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram tělesné hmotnosti každých 12 hodin.
- lékař Vás obvykle požádá, abyste užíval(a) rovněž aspirin (kyselina acetylsalicylová).
- lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Thorinane.

Srdeční infarkt typu STEMI, pokud máte méně než 75 roků:

- úvodní dávka 3 000 IU (30 mg) přípravku Thorinane Vám bude podána injekcí do žíly.
- Ve stejné chvíli Vám bude podán přípravek Thorinane injekcí pod kůži (subkutánní injekce). Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram hmotnosti, každých 12 hodin.
- lékař Vás obvykle požádá, abyste užíval(a) rovněž aspirin (kyselina acetylsalicylová).
- lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Thorinane.

Srdeční infarkt typu STEMI, pokud máte 75 let a více:

- obvyklá dávka je 75 IU (0,75 mg) na každý kilogram tělesné hmotnosti, každých 12 hodin.
- maximální dávka přípravku Thorinane v prvních dvou injekcích je 7500 IU (75 mg).
- lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Thorinane.

Pacienti po operaci, která se nazývá perkutánní koronární intervence (PCI):

Podle toho, kdy jste dostali naposledy přípravek Thorinane, může lékař rozhodnout o podání další dávky přípravku Thorinane před PCI operací. Podává se injekcí do žíly.

3. Zabránění tvorby krevních sraženin v hadičkách dialyzačního přístroje

- Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram tělesné hmotnosti.
- Přípravek Thorinane se přidává do hadičky dialyzačního přístroje vedoucí ven z těla (arteriální část) na začátku dialýzy. Toto množství obvykle postačuje na 4-hodinovou dialýzu. Lékař ale může v případě nutnosti rozhodnout o podání další dávky sodné soli enoxaparinu 50 IU až 100 IU (0,5 až 1 mg) na kilogram hmotnosti.

#### Jak si podáte injekci přípravku Thorinane

Pokud jste schopný(á) si podat tento lék sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáže, jak to udělat. Nepokoušejte se provést injekci samostatně, pokud jste v tom nebyl(a) vyškolen(a). Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

#### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Thorinane***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že lék uvnitř je čirý roztok. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento lék, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu ve vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, kolik budete aplikovat.
- Zkontrolujte si břicho, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, prosakování nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, promluvte si se svým lékařem nebo

- sestrou.
- Rozhodněte se, kam lék aplikovat. Při každém podání změňte místo, kam aplikujete injekci – střídejte pravou a levou část Vašeho břicha. Tento lék by se měl aplikovat injekcí těsně pod kůži Vašeho břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
  - Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

#### ***Návod pro samostatnou injekci přípravku Thorinane***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete aplikovat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli v relaxované poloze. Ujistěte se, že vidíte místo, kam budete injekci aplikovat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo postel s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně Vašeho břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm mimo Váš pupek a zevně směrem k Vaším bokům.

**Pamatujte:** Neaplikujte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem Vašeho pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Střídejte místo, kam injekci aplikujete, mezi pravým a levým bokem na Vašem břiše, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce aplikovala.

- 4) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

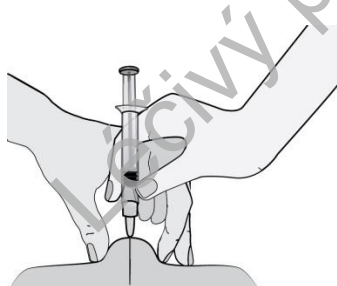


**Nestlačujte** píst před aplikací injekce, abyste odstranil(a) vzduchové bubliny. To může vést ke ztrátě léku. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čenokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

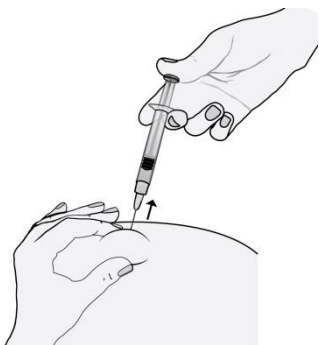
- 5) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

**Dbejte na přidržení kožní řasy v průběhu injekce.**

- 6) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte celou délku jehly do kožní řasy.



- 7) Zatlačte na píst prstem. Tím se lék aplikuje do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy v průběhu injekce.
- 8) Jehlu vytáhněte.



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po aplikaci injekce.**

- 9) Vyhod'te použitou stříkačku s jejím ochranným pouzdem do poskytnuté nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, dejte ji svému lékaři nebo sestře domácí péče, aby je zlikvidovala. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

#### **Změna antikoagulační léčby**

- *Přechod z přípravku Thorinane na přípravky na ředění krve, které se nazývají antagonisté vitamínu K (např. warfarin)*  
Lékař bude požadovat, aby Vám byly provedeny krevní testy s názvem INR, a podle jejich výsledků Vám sdělí, kdy si máte přestat podávat přípravek Thorinane.
- *Přechod z přípravků na ředění krve, které se nazývají antagonisté vitamínu K (např. warfarin) na přípravek Thorinane*  
Přestaňte užívat přípravek, který je antagonistou vitamínu K. Lékař bude požadovat, aby Vám byly provedeny krevní testy s názvem INR, a podle jejich výsledků Vám sdělí, kdy si máte začít podávat přípravek Thorinane.
- *Přechod z přípravku Thorinane na léčbu přímým perorálním antikoagulanciem*  
Přestaňte si podávat přípravek Thorinane. Začněte užívat přímý perorální antikoagulant 0-2 hodiny před časem, který jste měl(a) určený původně k podání další injekce, potom pokračujte jako obvykle.
- *Přechod z léčby přímým perorálním antikoagulanciem na přípravek Thorinane*  
Přestaňte užívat přímý perorální antikoagulant. Nezačínajte používání přípravku Thorinane do 12 hodin po poslední dávce přímého perorálního antikoagulancia.

#### **Použití u dětí a dospívajících**

Bezpečnost a účinnost přípravku Thorinane u dětí a dospívajících nebyla hodnocena.

#### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Thorinane, než jste měl(a)**

Pokud se domníváte, že jste si podal(a) příliš velké nebo malé množství přípravku Thorinane, okamžitě to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře a to i tehdy, pokud nepocítíte žádné obtíže. Pokud si náhodou vpíchne nebo požije přípravek Thorinane dítě, okamžitě jej dopravte na pohotovost do nemocnice.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Thorinane**

Pokud si zapomenete podat dávku, podejte si ji ihned, jak si vzpomenete. **Nepodávejte** si dvojnásobnou dávku v ten stejný den, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud si budete vést denní záznamy, pomůže Vám to předejít vynechání dávky.

#### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Thorinane**

Pokud máte jakékoli další otázky týkající se použití tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Je pro Vás důležité, abyste pokračoval(a) v podávání injekcí přípravku Thorinane dokud lékař nerozhodne o ukončení. Pokud přestanete dříve, může dojít k tvorbě krevní sraženiny, což může být velmi nebezpečné.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako ostatní přípravky (přípravky na snižování srážlivosti krve), i přípravek Thorinane může způsobit krvácení, které může být potenciálně život ohrožující. V některých případech nemusí být krvácení zjevné.

Při jakémkoli krvácení, které se samo nezastaví nebo pokud spozorujete příznaky krvácení (neobvyklá slabost, únava, bledost, závrať, bolest hlavy nebo nevysvětlitelné otoky), okamžitě to konzultujte s lékařem.

Lékař může rozhodnout, či nařídí podrobnější sledování nebo Vám změní léčbu.

Prestaňte používat přípravek Thorinane a sdělte ihned lékaři nebo zdravotní sestře, pokud zpozorujete jakékoli porjevy těžké alergické reakce (například obtíže s dýcháním, otok rtů, úst, hrdla nebo očí).

Okamžitě sdělte lékaři

- Pokud se u Vás projeví jakékoliv podezření na ucpání cévy krevní sraženinou, jako je:
  - Křečovitá bolest, zčervenání, pocit tepla nebo otok jedné končetiny – toto jsou příznaky hluboké žilní trombózy
  - dýchavičnost, bolest na hrudníku, mdloby nebo vykašlávání krve – toto jsou příznaky plicní embolie
- Pokud se u Vás objeví bolestivá vyrážka s tmavočervenými subkutánními skvrnami, které se neztratí, když je stlačíte.

Lékař může nařídit, aby Vám byl proveden krevní test na kontrolu počtu krevních doestíček.

#### **Celkový seznam možných vedlejších účinků:**

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- krvácení
- zvýšení jaterních enzymů

Časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- jednodušší tvorba modřin, než je obvyklé. Může to být z důvodu nízkého počtu krevních destiček.
- růžové skvrny na kůži. Tvoří se nejčastěji v místě vpichu injekce přípravku Thorinane.
- kožní vyrážka (pupínky, kopřivka).
- svědící zarudlá kůže.
- modřina nebo bolest v místě vpichu.
- pokles počtu červených krvinek.
- vysoký počet krevních destiček
- bolest hlavy.

Méně časté (mohou postihnout více než 1 z 100 lidí)

- náhlá silná bolest hlavy. Může být projevem krvácení do mozku.
- pocit napětí a otoku žaludku. Může to být projev krvácení do žaludku.
- velké červené nepravidelně tvarované kožní léze s puchýři nebo bez nich.
- podrážděná kůže (lokální podráždění).
- spozorujete žluté zbarvení kůže nebo očí a máte tmavší moč. Mohou to být projevy jaterních potíží.

**Vzácné** (mohou postihnout více než 1 z 1000 lidí)

- Těžká alergická reakce. K projevům patří: vyrážka, obtíže při polykání nebo dýchání, otok rtů, tváře, hrdla nebo jazyku.
- zvýšená hladina draslíku v krvi. Je pravděpodobnější u lidí s onemocněním jater nebo s cukrovkou. Lékař to může zkontrolovat provedeným krevním testem.
- zvýšený počet eozinofilů (typ bílých krvinek) v krvi. Lékař to může zkontrolovat provedeným krevním testem.
- vypadávání vlasů.
- osteoporóza (stav, kdy jsou kosti náchylnější na zlomeninu) po dlouhodobém používání.
- brnění, mravenčení a svalová slabost (zejména v dolní části těla), pokud podstoupíte spinální nebo epidurální anestézi.
- ztráta kontroly nad močovým měchýřem nebo střevy (nemůžete kontrolovat, kdy jít na toaletu).
- Zdrsnění kůže nebo bulka v místě vpichu.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Thorinane uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.  
Po rozředění je třeba roztok použít během 8 hodin.

Nepoužívejte tento lék, pokud zaznamenate jakoukoliv viditelnou změnu ve vzhledu roztoku.

Předplněné injekční stříkačky přípravku Thorinane jsou pouze k podání jedné dávky. Nepoužitý lék zlikvidujte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Thorinane obsahuje**

- Léčivou látkou je enoxaparinum natricum.  
Jeden ml obsahuje 100 mg enoxaparinum natricum.  
Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,2 ml obsahuje 2000 IU (20 mg) enoxaparinum natricum.
- Další složkou je voda na injekci.

### **Jak přípravek Thorinane vypadá a co obsahuje toto balení**

0,2 ml roztoku v injekční stříkačce z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly je uzavřeno chlorbutylovou pryžovou zátkou a modrým polypropylenovým pístem.

Dodává se v balení se 2 nebo 10 předplněnými injekčními stříkačkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

#### **Výrobce**

National and Kapodistrian University of Athens,  
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"  
Panepistimiopolis Zografou,  
Atény, Attiki 15771  
Řecko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

#### **Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Thorinane 4000 IU (40 mg) v 0,4 ml injekční roztok** Enoxaparinum natricum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Thorinane a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Thorinane používat
3. Jak se přípravek Thorinane používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Thorinane uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Thorinane a k čemu se používá**

Přípravek Thorinane obsahuje účinnou látku, která se nazývá sodná sůl enoxaparinu a patří mezi nízkomolekulární hepariny (LMWH - low molecular weight heparin).

Thorinane působí dvěma mechanismy.

- 1) Zastavení zvětšování existujících krevních sraženin. Pomáhá vašemu tělu při jejich rozkladu a brání jim působit další poškození.
- 2) Brání vzniku krevních sraženin ve Vaší krvi.

Přípravek Thorinane lze použít:

- k léčbě krevních sraženin, které se Vám už v krvi vytvořily
- k zabránění tvorby krevních sraženin v následujících situacích:
  - před operací a po operaci
  - pokud máte akutní chorobu a nacházíte se v období, během kterého máte sníženou pohyblivost
  - pokud trpíte nestabilní anginou (stav, kdy se do srdce nedostává dostatečné množství krve)
  - po srdečním infarktu
- na zabránění tvorby krevních sraženin v hadičkách dialyzačního přístroje (používá se u lidí, kteří mají onemocnění ledvin).

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Thorinane používat**

##### **Nepoužívejte přípravek Thorinane:**

- jestliže jste alergický(á) na sodnou sůl enoxaparinu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Mezi příznaky alergické reakce patří vyrážka, problémy s polykáním nebo s dýcháním, otok rtů, tváře, hrdla nebo jazyku.

- pokud jste alergický(á) na heparin nebo na jiné nízkomolekulární hepariny jako například nadroparin, tinzaparin nebo dalteparin.
- pokud se u vás v průběhu posledních 100 dní objevila taková reakce na heparin, která způsobuje velký pokles počtu krevních destiček - tato reakce se nazývá heparinem indukovaná trombocytopenie nebo pokud máte v krvi protilátky proti sodné soli enoxaparinu.
- pokud trpíte silným krvácením nebo stavem s vysokým rizikem krvácení (jako například žaludeční vřed, nedávné krvácení do mozku nebo oka).
- pokud používáte přípravek Thorinane k léčbě krevních sraženin a chystáte se podstoupit znecitlivění aplikované do páteře (spinální nebo epidurální anestezii) nebo odběr mozkomíšního moku z páteřního kanálu (lumbální punkci) během 24 hodin.

### **Upozornění a opatření**

Pokud používáte Thorinane, nesmí se zaměňovat s jinými přípravky patřícími do skupiny nízkomolekulárních heparinů. Je to z toho důvodu, že tyto přípravky nejsou úplně stejné a nemají stejnou aktivitu a postup při používání.

Dříve než použijete přípravek Thorinane, poraďte se so svým lékařem nebo lékárníkem.

- pokud se u Vás někdy objevila reakce na heparin, která způsobila závažný pokles počtu krevních destiček
- pokud se chystáte se podstoupit znecitlivění aplikované do páteře (spinální nebo epidurální anestezii) nebo odběr mozkomíšního moku z páteřního kanálu (lumbální punkci)(viz Operace a anestetika): musí být dodržen časový odstup mezi podáním přípravku THORINANE a touto procedurou.
- pokud máte mechanickou srdeční chlopeň
- pokud trpíte endokarditidou (infekce vnitřní výstelky srdce)
- pokud jste někdy měl(a) žaludeční vřed
- pokud jste nedávno prodělal(a) mozkovou příhodu
- pokud máte vysoký krevní tlak
- pokud máte cukrovku nebo problémy s cévami v oku způsobené cukrovkou (diabetická retinopatie)
- pokud jste nedávno podstoupil(a) operaci oka nebo mozku
- pokud jste vyššího věku (nad 65 roků) především pokud máte víc jak 75 roků
- pokud máte onemocnění ledvin
- pokud máte onemocnění jater
- pokud jste podvyživený(á) nebo máte nadváhu
- pokud máte vysokou hladinu draslíku v krvi (dá se zkontrolovat krevními testy)
- pokud v současnosti užíváte přípravky ovlivňující krvácení (viz níže – Další léčivé přípravky).

Kvůli kontrole hladiny krevních destiček a draslíku v krvi Vám mohou být předtím, než začnete používat tento přípravek a potom v průběhu léčby v pravidelných intervalech prováděny krevní testy.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Thorinane**

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- warfarin – používá se k ředění krve
- aspirin (rovněž známý jako kyselina acetylsalicylová nebo ASA), klopidogrel nebo další přípravky, které se používají na zastavení tvorby krevních sraženin (viz též bod 3, “Změna antikoagulačního přípravku”)
- injekce dextranu – používá se jako objemová náhrada krve
- ibuprofen, diklofenak, ketorolak nebo jiné přípravky známé jako nesteroidní protizánětlivé léky, které se používají k léčbě bolesti a otoků při artritidě (zánět kloubů) nebo při dalších onemocněních
- prednisolon, dexametazon nebo další přípravky používané k léčbě astmatu, revmatoidní artritidy a dalších onemocnění

- přípravky zvyšující hladinu draslíku v krvi, jako jsou draselné soli, tablety podporující odvod vody z těla, další přípravky k léčbě srdečních onemocnění.

### **Operace a anestetika**

Pokud se chystáte podstoupit spinální punkci nebo operaci, při které se používají tlumící přípravky nazývané epidurální nebo spinální anestetika, sdělte svému lékaři, že užíváte přípravek Thorinane. Viz část “Nepoužívejte přípravek Thorinane”. Rovněž sdělte svému lékaři, pokud trpíte jakýmkoli potížením se zády nebo pokud jste někdy již podstoupil(a) operaci zad.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve než začnete tento přípravek používat.

Pokud jste těhotná a máte mechanickou srdeční chlopu, může u Vás být vyšší riziko vzniku krevních sraženin. Váš lékař to s Vámi musí prodiskutovat.

Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem než užijete přípravek.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Thorinane nemá žádný vliv na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje.

Doporučuje se, aby lékař zaznamenal obchodní název a číslo šarže přípravku, který používáte.

### **Přípravek Thorinane obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tzn. je prakticky “bez sodíku”.

## **3. Jak se přípravek Thorinane používá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Pokud Vám byl předepsán tento přípravek:**

- přípravek Thorinane podává obvykle lékař nebo zdravotní sestra. Je to proto, neboť tento přípravek se podává ve formě injekce.
- Po propuštění z nemocnice může být i nadále nutné pokračovat v používání přípravku Thorinane a budete si ho podávat sám(a) (viz níže návod k použití, jako postupovat).
- přípravek Thorinane se obvykle podává subkutánní injekcí (subkutánně).
- přípravek Thorinane lze podat injekcí do žíly (intravenózně) po určitých typech srdečního infarktu nebo operace.
- přípravek Thorinane lze přidat do hadičky dialyzačního okruhu vedoucí ven z těla (arteriální část) na začátku dialýzy.

Nepodávejte injekci přípravku Thorinane do svalu.

### **Jaké množství vám má být podáno**

- O tom, jaká dávka přípravku Thorinane Vám má být podána, rozhodne lékař. Dávka je závislá na důvodu, pro který se přípravek používá.
- Pokud máte onemocnění ledvin, může Vám být podaná menší dávka přípravku Thorinane.

#### **1. Léčba již vzniklých krevních sraženin v krvi**

- Obvyklá dávka je 150 IU (1,5 mg) na každý kilogram vaší tělesné hmotnosti jedenkrát denně nebo dávka 100 IU (1 mg) na každý kilogram vaší tělesné hmotnosti dvakrát denně.
- Lékař rozhodne, jak dlouho Vám bude podáván přípravek Thorinane.

#### **2. Zabránění tvorby krevních sraženin v následujících situacích:**

❖ *Operace nebo období snížené pohyblivosti v důsledku nemoci*

- Dávka bude závislá na tom, jaká je u Vás pravděpodobnost, že se Vám vytvoří sraženina. Dostanete dávku 2 000 IU (20 mg) nebo 4 000 IU (40 mg) přípravku Thorinane každý den.
- Pokud se chystáte na operaci, obvykle Vám bude první injekce podána 2 hodiny nebo 12 hodin před operací.
- Pokud máte v důsledku nemoci sníženou pohyblivost, za normální situace Vám bude podána dávka 4 000 IU (40 mg) přípravku Thorinane každý den.
- Lékař rozhodne, jak dlouho Vám bude podáván přípravek Thorinane.

❖ *Po prodělaném srdečním infarktu*

Přípravek Thorinane lze používat při dvou odlišných typech srdečního infarktu, jeden se nazývá STEMI (infarkt myokardu s elevací ST segmentu) a druhý je Non –STEMI (NSTEMI). Množství přípravku Thorinane, které Vám bude podáno, závisí na vašem věku a typu srdečního infarktu, který jste prodělal(a).

Srdeční infarkt typu NSTEMI:

- obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram tělesné hmotnosti každých 12 hodin.
- lékař Vás obvykle požádá, abyste užíval(a) rovněž aspirin (kyselina acetylsalicylová).
- lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Thorinane.

Srdeční infarkt typu STEMI, pokud máte méně než 75 roků:

- úvodní dávka 3 000 IU (30 mg) přípravku Thorinane Vám bude podána injekcí do žíly.
- Ve stejné chvíli Vám bude podán přípravek Thorinane injekcí pod kůži (subkutánní injekce). Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram hmotnosti, každých 12 hodin.
- lékař Vás obvykle požádá, abyste užíval(a) rovněž aspirin (kyselina acetylsalicylová).
- lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Thorinane.

Srdeční infarkt typu STEMI, pokud máte 75 let a více:

- obvyklá dávka je 75 IU (0,75 mg) na každý kilogram tělesné hmotnosti, každých 12 hodin.
- maximální dávka přípravku Thorinane v prvních dvou injekcích je 7500 IU (75 mg).
- lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Thorinane.

Pacienti po operaci, která se nazývá perkutánní koronární intervence (PCI):

Podle toho, kdy jste dostali naposledy přípravek Thorinane, může lékař rozhodnout o podání další dávky přípravku Thorinane před PCI operací. Podává se injekcí do žíly.

3. Zabránění tvorby krevních sraženin v hadičkách dialyzačního přístroje

- Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram tělesné hmotnosti.
- Přípravek Thorinane se přidává do hadičky dialyzačního přístroje vedoucí ven z těla (arteriální část) na začátku dialýzy. Toto množství obvykle postačuje na 4-hodinovou dialýzu. Lékař ale může v případě nutnosti rozhodnout o podání další dávky sodné soli enoxaparinu 50 IU až 100 IU (0,5 až 1 mg) na kilogram hmotnosti.

Jak si podáte injekci přípravku Thorinane

Pokud jste schopný(á) si podat tento lék sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáže, jak to udělat. Nepokoušejte se provést injekci samostatně, pokud jste v tom nebyl(a) vyškolen(a). Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

***Před samostatným podáním injekce přípravku Thorinane***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že lék uvnitř je čirý roztok. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento lék, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu ve vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, kolik budete aplikovat.
- Zkontrolujte si břicho, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, prosakování nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, promluvte si se svým lékařem nebo

sestrou.

- Rozhodněte se, kam lék aplikovat. Při každém podání změňte místo, kam aplikujete injekci – střídejte pravou a levou část Vašeho břicha. Tento lék by se měl aplikovat injekcí těsně pod kůži Vašeho břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

#### **Návod pro samostatnou injekci přípravku Thorinane**

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete aplikovat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli v relaxované poloze. Ujistěte se, že vidíte místo, kam budete injekci aplikovat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo postel s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně Vašeho břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm mimo Váš pupek a zevně směrem k Vaším bokům.

**Pamatujte:** Neaplikujte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem Vašeho pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Střídejte místo, kam injekci aplikujete, mezi pravým a levým bokem na Vašem břiše, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce aplikovala.

- 4) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

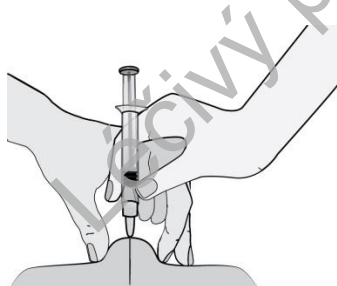


**Nestlačujte** píst před aplikací injekce, abyste odstranil(a) vzduchové bubliny. To může vést ke ztrátě léku. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čenokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

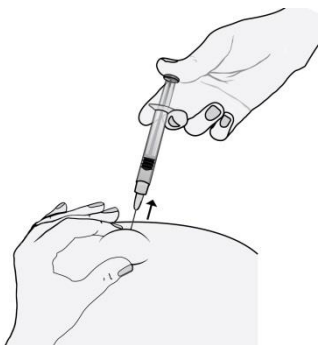
- 5) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

**Dbejte na přidržení kožní řasy v průběhu injekce.**

- 6) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte celou délku jehly do kožní řasy.



- 7) Zatlačte na píst prstem. Tím se lék aplikuje do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy v průběhu injekce.
- 8) Jehlu vytáhněte.



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po aplikaci injekce.**

- 9) Vyhod'te použitou stříkačku s jejím ochranným pouzdrém do poskytnuté nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, dejte ji svému lékaři nebo sestře domácí péče, aby je zlikvidovala. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

#### **Změna antikoagulační léčby**

- *Přechod z přípravku Thorinane na přípravky na ředění krve, které se nazývají antagonisté vitamínu K (např. warfarin)*  
Lékař bude požadovat, aby Vám byly provedeny krevní testy s názvem INR, a podle jejich výsledků Vám sdělí, kdy si máte přestat podávat přípravek Thorinane.
- *Přechod z přípravků na ředění krve, které se nazývají antagonisté vitamínu K (např. warfarin) na přípravek Thorinane*  
Přestaňte užívat přípravek, který je antagonistou vitamínu K. Lékař bude požadovat, aby Vám byly provedeny krevní testy s názvem INR, a podle jejich výsledků Vám sdělí, kdy si máte začít podávat přípravek Thorinane.
- *Přechod z přípravku Thorinane na léčbu přímým perorálním antikoagulanciem*  
Přestaňte si podávat přípravek Thorinane. Začněte užívat přímý perorální antikoagulant 0-2 hodiny před časem, který jste měl(a) určený původně k podání další injekce, potom pokračujte jako obvykle.
- *Přechod z léčby přímým perorálním antikoagulanciem na přípravek Thorinane*  
Přestaňte užívat přímý perorální antikoagulant. Nezačínajte používání přípravku Thorinane do 12 hodin po poslední dávce přímého perorálního antikoagulancia.

#### **Použití u dětí a dospívajících**

Bezpečnost a účinnost přípravku Thorinane u dětí a dospívajících nebyla hodnocena.

#### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Thorinane, než jste měl(a)**

Pokud se domníváte, že jste si podal(a) příliš velké nebo malé množství přípravku Thorinane, okamžitě to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře a to i tehdy, pokud nepocítíte žádné obtíže. Pokud si náhodou vpíchne nebo požije přípravek Thorinane dítě, okamžitě jej dopravte na pohotovost do nemocnice.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Thorinane**

Pokud si zapomenete podat dávku, podejte si ji ihned, jak si vzpomenete. **Nepodávejte** si dvojnásobnou dávku v ten stejný den, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud si budete vést denní záznamy, pomůže Vám to předejít vynechání dávky.

#### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Thorinane**

Pokud máte jakékoli další otázky týkající se použití tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Je pro Vás důležité, abyste pokračoval(a) v podávání injekcí přípravku Thorinane dokud lékař nerozhodne o ukončení. Pokud přestanete dříve, může dojít k tvorbě krevní sraženiny, což může být velmi nebezpečné.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako ostatní přípravky (přípravky na snižování srážlivosti krve), i přípravek Thorinane může způsobit krvácení, které může být potenciálně život ohrožující. V některých případech nemusí být krvácení zjevné.

Při jakémkoli krvácení, které se samo nezastaví nebo pokud spozorujete příznaky krvácení (neobvyklá slabost, únava, bledost, závrať, bolest hlavy nebo nevysvětlitelné otoky), okamžitě to konzultujte s lékařem.

Lékař může rozhodnout, či nařídí podrobnější sledování nebo Vám změní léčbu.

Prestaňte používat přípravek Thorinane a sdělte ihned lékaři nebo zdravotní sestře, pokud zpozorujete jakékoli porjevy těžké alergické reakce (například obtíže s dýcháním, otok rtů, úst, hrdla nebo očí).

Okamžitě sdělte lékaři

- Pokud se u Vás projeví jakékoliv podezření na ucpání cévy krevní sraženinou, jako je:
  - Křečovitá bolest, zčervenání, pocit tepla nebo otok jedné končetiny – toto jsou příznaky hluboké žilní trombózy
  - dýchavičnost, bolest na hrudníku, mdloby nebo vykašlávání krve – toto jsou příznaky plicní embolie
- Pokud se u Vás objeví bolestivá vyrážka s tmavočervenými subkutánními skvrnami, které se neztratí, když je stlačíte.

Lékař může nařídit, aby Vám byl proveden krevní test na kontrolu počtu krevních doestíček.

#### **Celkový seznam možných vedlejších účinků:**

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- krvácení
- zvýšení jaterních enzymů

Časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- jednodušší tvorba modřin, než je obvyklé. Může to být z důvodu nízkého počtu krevních destiček.
- růžové skvrny na kůži. Tvoří se nejčastěji v místě vpichu injekce přípravku Thorinane.
- kožní vyrážka (pupínky, kopřivka).
- svědící zarudlá kůže.
- modřina nebo bolest v místě vpichu.
- pokles počtu červených krvinek.
- vysoký počet krevních destiček
- bolest hlavy.

Méně časté (mohou postihnout více než 1 z 100 lidí)

- náhlá silná bolest hlavy. Může být projevem krvácení do mozku.
- pocit napětí a otoku žaludku. Může to být projev krvácení do žaludku.
- velké červené nepravidelně tvarované kožní léze s puchýři nebo bez nich.
- podrážděná kůže (lokální podráždění).
- spozorujete žluté zbarvení kůže nebo očí a máte tmavší moč. Mohou to být projevy jaterních potíží.

**Vzácné** (mohou postihnout více než 1 z 1000 lidí)

- Těžká alergická reakce. K projevům patří: vyrážka, obtíže při polykání nebo dýchání, otok rtů, tváře, hrdla nebo jazyku.
- zvýšená hladina draslíku v krvi. Je pravděpodobnější u lidí s onemocněním jater nebo s cukrovkou. Lékař to může zkontrolovat provedeným krevním testem.
- zvýšený počet eozinofilů (typ bílých krvinek) v krvi. Lékař to může zkontrolovat provedeným krevním testem.
- vypadávání vlasů.
- osteoporóza (stav, kdy jsou kosti náchylnější na zlomeninu) po dlouhodobém používání.
- brnění, mravenčení a svalová slabost (zejména v dolní části těla), pokud podstoupíte spinální nebo epidurální anestézi.
- ztráta kontroly nad močovým měchýřem nebo střevy (nemůžete kontrolovat, kdy jít na toaletu).
- Zdrsnění kůže nebo bulka v místě vpichu.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Thorinane uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.  
Po rozředění je třeba roztok použít během 8 hodin.

Nepoužívejte tento lék, pokud zaznamenate jakoukoliv viditelnou změnu ve vzhledu roztoku.

Předplněné injekční stříkačky přípravku Thorinane jsou pouze k podání jedné dávky. Nepoužitý lék zlikvidujte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Thorinane obsahuje**

- Léčivou látkou je enoxaparinum natricum.  
Jeden ml obsahuje 100 mg enoxaparinum natricum.  
Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,4 ml obsahuje 4000 IU (40 mg) enoxaparinum natricum.
- Další složkou je voda na injekci.

### **Jak přípravek Thorinane vypadá a co obsahuje toto balení**

0,4 ml roztoku v injekční stříkačce z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly je uzavřeno chlorbutylovou pryžovou zátkou a modrým polypropylenovým pístem.

Dodává se v balení se 2 nebo 10 předplněnými injekčními stříkačkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

#### **Výrobce**

National and Kapodistrian University of Athens,  
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"  
Panepistimiopolis Zografou,  
Atény, Attiki 15771  
Řecko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

#### **Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Thorinane 6000 IU (60 mg)/0,6 ml injekční roztok** Enoxaparinum natrium

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Thorinane a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Thorinane používat
3. Jak se přípravek Thorinane používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Thorinane uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Thorinane a k čemu se používá**

Přípravek Thorinane obsahuje účinnou látku, která se nazývá sodná sůl enoxaparinu a patří mezi nízkomolekulární hepariny (LMWH - low molecular weight heparin).

Thorinane působí dvěma mechanismy.

- 1) Zastavení zvětšování existujících krevních sraženin. Pomáhá vašemu tělu při jejich rozkladu a brání jim působit další poškození.
- 2) Brání vzniku krevních sraženin ve Vaší krvi.

Přípravek Thorinane lze použít:

- k léčbě krevních sraženin, které se Vám už v krvi vytvořily
- k zabránění tvorby krevních sraženin v následujících situacích:
  - před operací a po operaci
  - pokud máte akutní chorobu a nacházíte se v období, během kterého máte sníženou pohyblivost
  - pokud trpíte nestabilní anginou (stav, kdy se do srdce nedostává dostatečné množství krve)
  - po srdečním infarktu
- na zabránění tvorby krevních sraženin v hadičkách dialyzačního přístroje (používá se u lidí, kteří mají onemocnění ledvin).

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Thorinane používat**

##### **Nepoužívejte přípravek Thorinane:**

- jestliže jste alergický(á) na sodnou sůl enoxaparinu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Mezi příznaky alergické reakce patří vyrážka, problémy s polykáním nebo s dýcháním, otok rtů, tváře, hrdla nebo jazyku.

- pokud jste alergický(á) na heparin nebo na jiné nízkomolekulární hepariny jako například nadroparin, tinzaparin nebo dalteparin.
- pokud se u vás v průběhu posledních 100 dní objevila taková reakce na heparin, která způsobuje velký pokles počtu krevních destiček - tato reakce se nazývá heparinem indukovaná trombocytopenie nebo pokud máte v krvi protilátky proti sodné soli enoxaparinu.
- pokud trpíte silným krvácením nebo stavem s vysokým rizikem krvácení (jako například žaludeční vřed, nedávné krvácení do mozku nebo oka).
- pokud používáte přípravek Thorinane k léčbě krevních sraženin a chystáte se podstoupit znecitlivění aplikované do páteře (spinální nebo epidurální anestezii) nebo odběr mozkomíšního moku z páteřního kanálu (lumbální punkci) během 24 hodin.

### **Upozornění a opatření**

Pokud používáte Thorinane, nesmí se zaměňovat s jinými přípravky patřícími do skupiny nízkomolekulárních heparinů. Je to z toho důvodu, že tyto přípravky nejsou úplně stejné a nemají stejnou aktivitu a postup při používání.

Dříve než použijete přípravek Thorinane, poraďte se so svým lékařem nebo lékárníkem.

- pokud se u Vás někdy objevila reakce na heparin, která způsobila závažný pokles počtu krevních destiček
- pokud se chystáte se podstoupit znecitlivění aplikované do páteře (spinální nebo epidurální anestezii) nebo odběr mozkomíšního moku z páteřního kanálu (lumbální punkci)(viz Operace a anestetika): musí být dodržen časový odstup mezi podáním přípravku THORINANE a touto procedurou.
- pokud máte mechanickou srdeční chlopeň
- pokud trpíte endokarditidou (infekce vnitřní výstelky srdce)
- pokud jste někdy měl(a) žaludeční vřed
- pokud jste nedávno prodělal(a) mozkovou příhodu
- pokud máte vysoký krevní tlak
- pokud máte cukrovku nebo problémy s cévami v oku způsobené cukrovkou (diabetická retinopatie)
- pokud jste nedávno podstoupil(a) operaci oka nebo mozku
- pokud jste vyššího věku (nad 65 roků) především pokud máte víc jak 75 roků
- pokud máte onemocnění ledvin
- pokud máte onemocnění jater
- pokud jste podvyživený(á) nebo máte nadváhu
- pokud máte vysokou hladinu draslíku v krvi (dá se zkontrolovat krevními testy)
- pokud v současnosti užíváte přípravky ovlivňující krvácení (viz níže – Další léčivé přípravky).

Kvůli kontrole hladiny krevních destiček a draslíku v krvi Vám mohou být předtím, než začnete používat tento přípravek a potom v průběhu léčby v pravidelných intervalech prováděny krevní testy.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Thorinane**

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- warfarin – používá se k ředění krve
- aspirin (rovněž známý jako kyselina acetylsalicylová nebo ASA), klopidogrel nebo další přípravky, které se používají na zastavení tvorby krevních sraženin (viz též bod 3, “Změna antikoagulačního přípravku”)
- injekce dextranu – používá se jako objemová náhrada krve
- ibuprofen, diklofenak, ketorolak nebo jiné přípravky známé jako nesteroidní protizánětlivé léky, které se používají k léčbě bolesti a otoků při artritidě (zánět kloubů) nebo při dalších onemocněních
- prednisolon, dexametazon nebo další přípravky používané k léčbě astmatu, revmatoidní artritidy a dalších onemocnění

- přípravky zvyšující hladinu draslíku v krvi, jako jsou draselné soli, tablety podporující odvod vody z těla, další přípravky k léčbě srdečních onemocnění.

### **Operace a anestetika**

Pokud se chystáte podstoupit spinální punkci nebo operaci, při které se používají tlumící přípravky nazývané epidurální nebo spinální anestetika, sdělte svému lékaři, že užíváte přípravek Thorinane. Viz část “Nepoužívejte přípravek Thorinane”. Rovněž sdělte svému lékaři, pokud trpíte jakýmkoli potížením se zády nebo pokud jste někdy již podstoupil(a) operaci zad.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve než začnete tento přípravek používat.

Pokud jste těhotná a máte mechanickou srdeční chlopu, může u Vás být vyšší riziko vzniku krevních sraženin. Váš lékař to s Vámi musí prodiskutovat.

Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem než užijete přípravek.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Thorinane nemá žádný vliv na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje.

Doporučuje se, aby lékař zaznamenal obchodní název a číslo šarže přípravku, který používáte.

### **Přípravek Thorinane obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tzn. je prakticky “bez sodíku”.

## **3. Jak se přípravek Thorinane používá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Pokud Vám byl předepsán tento přípravek:**

- přípravek Thorinane podává obvykle lékař nebo zdravotní sestra. Je to proto, neboť tento přípravek se podává ve formě injekce.
- Po propuštění z nemocnice může být i nadále nutné pokračovat v používání přípravku Thorinane a budete si ho podávat sám(a) (viz níže návod k použití, jako postupovat).
- přípravek Thorinane se obvykle podává subkutánní injekcí (subkutánně).
- přípravek Thorinane lze podat injekcí do žíly (intravenózně) po určitých typech srdečního infarktu nebo operace.
- přípravek Thorinane lze přidat do hadičky dialyzačního okruhu vedoucí ven z těla (arteriální část) na začátku dialýzy.

Nepodávejte injekci přípravku Thorinane do svalu.

### **Jaké množství vám má být podáno**

- O tom, jaká dávka přípravku Thorinane Vám má být podána, rozhodne lékař. Dávka je závislá na důvodu, pro který se přípravek používá.
- Pokud máte onemocnění ledvin, může Vám být podaná menší dávka přípravku Thorinane.

#### **1. Léčba již vzniklých krevních sraženin v krvi**

- Obvyklá dávka je 150 IU (1,5 mg) na každý kilogram vaší tělesné hmotnosti jedenkrát denně nebo dávka 100 IU (1 mg) na každý kilogram vaší tělesné hmotnosti dvakrát denně.
- Lékař rozhodne, jak dlouho Vám bude podáván přípravek Thorinane.

#### **2. Zabránění tvorby krevních sraženin v následujících situacích:**

❖ *Operace nebo období snížené pohyblivosti v důsledku nemoci*

- Dávka bude závislá na tom, jaká je u Vás pravděpodobnost, že se Vám vytvoří sraženina. Dostanete dávku 2 000 IU (20 mg) nebo 4 000 IU (40 mg) přípravku Thorinane každý den.
- Pokud se chystáte na operaci, obvykle Vám bude první injekce podána 2 hodiny nebo 12 hodin před operací.
- Pokud máte v důsledku nemoci sníženou pohyblivost, za normální situace Vám bude podána dávka 4 000 IU (40 mg) přípravku Thorinane každý den.
- Lékař rozhodne, jak dlouho Vám bude podáván přípravek Thorinane.

❖ *Po prodělaném srdečním infarktu*

Přípravek Thorinane lze používat při dvou odlišných typech srdečního infarktu, jeden se nazývá STEMI (infarkt myokardu s elevací ST segmentu) a druhý je Non –STEMI (NSTEMI). Množství přípravku Thorinane, které Vám bude podáno, závisí na vašem věku a typu srdečního infarktu, který jste prodělal(a).

Srdeční infarkt typu NSTEMI:

- obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram tělesné hmotnosti každých 12 hodin.
- lékař Vás obvykle požádá, abyste užíval(a) rovněž aspirin (kyselina acetylsalicylová).
- lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Thorinane.

Srdeční infarkt typu STEMI, pokud máte méně než 75 roků:

- úvodní dávka 3 000 IU (30 mg) přípravku Thorinane Vám bude podána injekcí do žíly.
- Ve stejné chvíli Vám bude podán přípravek Thorinane injekcí pod kůži (subkutánní injekce). Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram hmotnosti, každých 12 hodin.
- lékař Vás obvykle požádá, abyste užíval(a) rovněž aspirin (kyselina acetylsalicylová).
- lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Thorinane.

Srdeční infarkt typu STEMI, pokud máte 75 let a více:

- obvyklá dávka je 75 IU (0,75 mg) na každý kilogram tělesné hmotnosti, každých 12 hodin.
- maximální dávka přípravku Thorinane v prvních dvou injekcích je 7500 IU (75 mg).
- lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Thorinane.

Pacienti po operaci, která se nazývá perkutánní koronární intervence (PCI):

Podle toho, kdy jste dostali naposledy přípravek Thorinane, může lékař rozhodnout o podání další dávky přípravku Thorinane před PCI operací. Podává se injekcí do žíly.

3. Zabránění tvorby krevních sraženin v hadičkách dialyzačního přístroje

- Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram tělesné hmotnosti.
- Přípravek Thorinane se přidává do hadičky dialyzačního přístroje vedoucí ven z těla (arteriální část) na začátku dialýzy. Toto množství obvykle postačuje na 4-hodinovou dialýzu. Lékař ale může v případě nutnosti rozhodnout o podání další dávky sodné soli enoxaparinu 50 IU až 100 IU (0,5 až 1 mg) na kilogram hmotnosti.

Jak si podáte injekci přípravku Thorinane

Pokud jste schopný(á) si podat tento lék sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáže, jak to udělat. Nepokoušejte se provést injekci samostatně, pokud jste v tom nebyl(a) vyškolen(a). Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

***Před samostatným podáním injekce přípravku Thorinane***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že lék uvnitř je čirý roztok. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento lék, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu ve vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, kolik budete aplikovat.
- Zkontrolujte si břicho, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, prosakování nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, promluvte si se svým lékařem nebo

sestrou.

- Rozhodněte se, kam lék aplikovat. Při každém podání změňte místo, kam aplikujete injekci – střídejte pravou a levou část Vašeho břicha. Tento lék by se měl aplikovat injekcí těsně pod kůži Vašeho břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

#### **Návod pro samostatnou injekci přípravku Thorinane**

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete aplikovat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli v relaxované poloze. Ujistěte se, že vidíte místo, kam budete injekci aplikovat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo postel s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně Vašeho břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm mimo Váš pupek a zevně směrem k Vaším bokům.

**Pamatujte:** Neaplikujte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem Vašeho pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Střídejte místo, kam injekci aplikujete, mezi pravým a levým bokem na Vašem břiše, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce aplikovala.

- 4) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

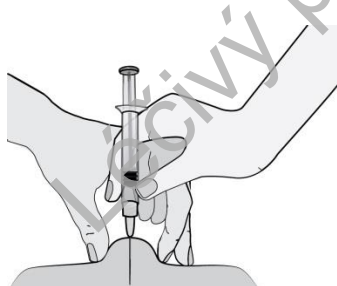


**Nestlačujte** píst před aplikací injekce, abyste odstranil(a) vzduchové bubliny. To může vést ke ztrátě léku. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čenokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

- 5) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

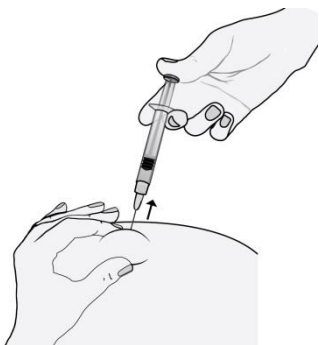
**Dbejte na přidržení kožní řasy v průběhu injekce.**

- 6) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte celou délku jehly do kožní řasy.



- 7) Zatlačte na píst prstem. Tím se lék aplikuje do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy v průběhu injekce.

- 8) Jehlu vytáhněte.



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po aplikaci injekce.**

- 9) Vyhod'te použitou stříkačku s jejím ochranným pouzdrům do poskytnuté nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, dejte ji svému lékaři nebo sestře domácí péče, aby je zlikvidovala. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

#### **Změna antikoagulační léčby**

- *Přechod z přípravku Thorinane na přípravky na ředění krve, které se nazývají antagonisté vitamínu K (např. warfarin)*  
Lékař bude požadovat, aby Vám byly provedeny krevní testy s názvem INR, a podle jejich výsledků Vám sdělí, kdy si máte přestat podávat přípravek Thorinane.
- *Přechod z přípravků na ředění krve, které se nazývají antagonisté vitamínu K (např. warfarin) na přípravek Thorinane*  
Přestaňte užívat přípravek, který je antagonistou vitamínu K. Lékař bude požadovat, aby Vám byly provedeny krevní testy s názvem INR, a podle jejich výsledků Vám sdělí, kdy si máte začít podávat přípravek Thorinane.
- *Přechod z přípravku Thorinane na léčbu přímým perorálním antikoagulanciem*  
Přestaňte si podávat přípravek Thorinane. Začněte užívat přímý perorální antikoagulant 0-2 hodiny před časem, který jste měl(a) určený původně k podání další injekce, potom pokračujte jako obvykle.
- *Přechod z léčby přímým perorálním antikoagulanciem na přípravek Thorinane*  
Přestaňte užívat přímý perorální antikoagulant. Nezačínajte používání přípravku Thorinane do 12 hodin po poslední dávce přímého perorálního antikoagulancia.

#### **Použití u dětí a dospívajících**

Bezpečnost a účinnost přípravku Thorinane u dětí a dospívajících nebyla hodnocena.

#### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Thorinane, než jste měl(a)**

Pokud se domníváte, že jste si podal(a) příliš velké nebo malé množství přípravku Thorinane, okamžitě to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře a to i tehdy, pokud nepocítíte žádné obtíže. Pokud si náhodou vpíchne nebo požije přípravek Thorinane dítě, okamžitě jej dopravte na pohotovost do nemocnice.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Thorinane**

Pokud si zapomenete podat dávku, podejte si ji ihned, jak si vzpomenete. **Nepodávejte** si dvojnásobnou dávku v ten stejný den, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud si budete vést denní záznamy, pomůže Vám to předejít vynechání dávky.

#### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Thorinane**

Pokud máte jakékoli další otázky týkající se použití tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Je pro Vás důležité, abyste pokračoval(a) v podávání injekcí přípravku Thorinane dokud lékař nerozhodne o ukončení. Pokud přestanete dříve, může dojít k tvorbě krevní sraženiny, což může být velmi nebezpečné.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako ostatní přípravky (přípravky na snižování srážlivosti krve), i přípravek Thorinane může způsobit krvácení, které může být potenciálně život ohrožující. V některých případech nemusí být krvácení zjevné.

Při jakémkoli krvácení, které se samo nezastaví nebo pokud spozorujete příznaky krvácení (neobvyklá slabost, únava, bledost, závrať, bolest hlavy nebo nevysvětlitelné otoky), okamžitě to konzultujte s lékařem.

Lékař může rozhodnout, či nařídí podrobnější sledování nebo Vám změní léčbu.

Prestaňte používat přípravek Thorinane a sdělte ihned lékaři nebo zdravotní sestře, pokud zpozorujete jakékoli porjevy těžké alergické reakce (například obtíže s dýcháním, otok rtů, úst, hrdla nebo očí).

Okamžitě sdělte lékaři

- Pokud se u Vás projeví jakékoliv podezření na ucpání cévy krevní sraženinou, jako je:
  - Křečovitá bolest, zčervenání, pocit tepla nebo otok jedné končetiny – toto jsou příznaky hluboké žilní trombózy
  - dýchavičnost, bolest na hrudníku, mdloby nebo vykašlávání krve – toto jsou příznaky plicní embolie
- Pokud se u Vás objeví bolestivá vyrážka s tmavočervenými subkutánními skvrnami, které se neztratí, když je stlačíte.

Lékař může nařídit, aby Vám byl proveden krevní test na kontrolu počtu krevních doestíček.

#### **Celkový seznam možných vedlejších účinků:**

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- krvácení
- zvýšení jaterních enzymů

Časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- jednodušší tvorba modřin, než je obvyklé. Může to být z důvodu nízkého počtu krevních destiček.
- růžové skvrny na kůži. Tvoří se nejčastěji v místě vpichu injekce přípravku Thorinane.
- kožní vyrážka (pupínky, kopřivka).
- svědící zarudlá kůže.
- modřina nebo bolest v místě vpichu.
- pokles počtu červených krvinek.
- vysoký počet krevních destiček
- bolest hlavy.

Méně časté (mohou postihnout více než 1 z 100 lidí)

- náhlá silná bolest hlavy. Může být projevem krvácení do mozku.
- pocit napětí a otoku žaludku. Může to být projev krvácení do žaludku.
- velké červené nepravidelně tvarované kožní léze s puchýři nebo bez nich.
- podrážděná kůže (lokální podráždění).
- spozorujete žluté zbarvení kůže nebo očí a máte tmavší moč. Mohou to být projevy jaterních potíží.

**Vzácné** (mohou postihnout více než 1 z 1000 lidí)

- Těžká alergická reakce. K projevům patří: vyrážka, obtíže při polykání nebo dýchání, otok rtů, tváře, hrdla nebo jazyku.
- zvýšená hladina draslíku v krvi. Je pravděpodobnější u lidí s onemocněním jater nebo s cukrovkou. Lékař to může zkontrolovat provedeným krevním testem.
- zvýšený počet eozinofilů (typ bílých krvinek) v krvi. Lékař to může zkontrolovat provedeným krevním testem.
- vypadávání vlasů.
- osteoporóza (stav, kdy jsou kosti náchylnější na zlomeninu) po dlouhodobém používání.
- brnění, mravenčení a svalová slabost (zejména v dolní části těla), pokud podstoupíte spinální nebo epidurální anestézi.
- ztráta kontroly nad močovým měchýřem nebo střevy (nemůžete kontrolovat, kdy jít na toaletu).
- Zdrsnění kůže nebo bulka v místě vpichu.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Thorinane uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.  
Po rozředění je třeba roztok použít během 8 hodin.

Nepoužívejte tento lék, pokud zaznamenate jakoukoliv viditelnou změnu ve vzhledu roztoku.

Předplněné injekční stříkačky přípravku Thorinane jsou pouze k podání jedné dávky. Nepoužitý lék zlikvidujte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Thorinane obsahuje**

- Léčivou látkou je enoxaparinum natrium.  
Jeden ml obsahuje 100 mg enoxaparinum natrium.  
Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,6 ml obsahuje 6000 IU (60 mg) enoxaparinum natrium.
- Další složkou je voda na injekci.

### **Jak přípravek Thorinane vypadá a co obsahuje toto balení**

0,6 ml roztoku v injekční stříkačce z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly je uzavřeno chlorbutylovou pryžovou zátkou a modrým polypropylenovým pístem.

Dodává se v balení se 2 nebo 10 předplněnými injekčními stříkačkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

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

**Výrobce**

National and Kapodistrian University of Athens,  
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"  
Panepistimiopolis Zografou,  
Atény, Attiki 15771  
Řecko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Thorinane 8000 IU (80 mg)/0,8 ml injekční roztok**

Enoxaparinum natricum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Thorinane a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Thorinane používat
3. Jak se přípravek Thorinane používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Thorinane uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Thorinane a k čemu se používá**

Přípravek Thorinane obsahuje účinnou látku, která se nazývá sodná sůl enoxaparinu a patří mezi nízkomolekulární hepariny (LMWH - low molecular weight heparin).

Thorinane působí dvěma mechanismy.

- 1) Zastavení zvětšování existujících krevních sraženin. Pomáhá vašemu tělu při jejich rozkladu a brání jim působit další poškození.
- 2) Brání vzniku krevních sraženin ve Vaší krvi.

Přípravek Thorinane lze použít:

- k léčbě krevních sraženin, které se Vám už v krvi vytvořily
- k zabránění tvorby krevních sraženin v následujících situacích:
  - o před operací a po operaci
  - o pokud máte akutní chorobu a nacházíte se v období, během kterého máte sníženou pohyblivost
  - o pokud trpíte nestabilní anginou (stav, kdy se do srdce nedostává dostatečné množství krve)
  - o po srdečním infarktu
- na zabránění tvorby krevních sraženin v hadičkách dialyzačního přístroje (používá se u lidí, kteří mají onemocnění ledvin).

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Thorinane používat**

**Nepoužívejte přípravek Thorinane:**

- jestliže jste alergický(á) na sodnou sůl enoxaparinu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Mezi příznaky alergické reakce patří vyrážka, problémy s polykáním nebo s dýcháním, otok rtů, tváře, hrdla nebo jazyku.
- pokud jste alergický(á) na heparin nebo na jiné nízkomolekulární hepariny jako například nadroparin, tinzaparin nebo dalteparin.
- pokud se u vás v průběhu posledních 100 dní objevila taková reakce na heparin, která způsobuje velký pokles počtu krevních destiček - tato reakce se nazývá heparinem indukovaná trombocytopenie nebo pokud máte v krvi protilátky proti sodné soli enoxaparinu.
- pokud trpíte silným krvácením nebo stavem s vysokým rizikem krvácení (jako například žaludeční vřed, nedávné krvácení do mozku nebo oka).
- pokud používáte přípravek Thorinane k léčbě krevních sraženin a chystáte se podstoupit znečítlivění aplikované do páteře (spinální nebo epidurální anestezii) nebo odběr mozkomíšního moku z páteřního kanálu (lumbální punkci) během 24 hodin.

### **Upozornění a opatření**

Pokud používáte Thorinane, nesmí se zaměňovat s jinými přípravky patřícími do skupiny nízkomolekulárních heparinů. Je to z toho důvodu, že tyto přípravky nejsou úplně stejné a nemají stejnou aktivitu a postup při používání.

Dříve než použijete přípravek Thorinane, poraďte se so svým lékařem nebo lékárníkem:

- pokud se u Vás někdy objevila reakce na heparin, která způsobila závažný pokles počtu krevních destiček
- pokud se chystáte se podstoupit znečítlivění aplikované do páteře (spinální nebo epidurální anestezii) nebo odběr mozkomíšního moku z páteřního kanálu (lumbální punkci)(viz Operace a anestetika): musí být dodržen časový odstup mezi podáním přípravku THORINANE a touto procedurou.
- pokud máte mechanickou srdeční chlopeň
- pokud trpíte endokarditidou (infekce vnitřní výstelky srdce)
- pokud jste někdy měl(a) žaludeční vřed
- pokud jste nedávno prodělal(a) mozkovou příhodu
- pokud máte vysoký krevní tlak
- pokud máte cukrovku nebo problémy s cévami v oku způsobené cukrovkou (diabetická retinopatie)
- pokud jste nedávno podstoupil(a) operaci oka nebo mozku
- pokud jste vyššího věku (nad 65 roků) především pokud máte víc jak 75 roků
- pokud máte onemocnění ledvin
- pokud máte onemocnění jater
- pokud jste podvyživený(á) nebo máte nadváhu
- pokud máte vysokou hladinu draslíku v krvi (dá se zkontrolovat krevními testy)
- pokud v současnosti užíváte přípravky ovlivňující krvácení (viz níže – Další léčivé přípravky).

Kvůli kontrole hladiny krevních destiček a draslíku v krvi Vám mohou být předtím, než začnete používat tento přípravek a potom v průběhu léčby v pravidelných intervalech prováděny krevní testy.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Thorinane**

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- warfarin – používá se k ředění krve
- aspirin (rovněž známý jako kyselina acetylsalicylová nebo ASA), klopidoogrel nebo další přípravky, které se používají na zastavení tvorby krevních sraženin (viz též bod 3, “Změna antikoagulačního přípravku”)
- injekce dextranu – používá se jako objemová náhrada krve
- ibuprofen, diklofenak, ketorolak nebo jiné přípravky známé jako nesteroidní protizánětlivé léky, které se používají k léčbě bolesti a otoků při artritidě (zánět kloubů) nebo při dalších onemocněních

- prednisolon, dexametazon nebo další přípravky používané k léčbě astmatu, revmatoidní artritidy a dalších onemocnění
- přípravky zvyšující hladinu draslíku v krvi, jako jsou draselné soli, tablety podporující odvod vody z těla, další přípravky k léčbě srdečních onemocnění.

### **Operace a anestetika**

Pokud se chystáte podstoupit spinální punkci nebo operaci, při které se používají tlumící přípravky nazývané epidurální nebo spinální anestetika, sdělte svému lékaři, že užíváte přípravek Thorinane. Viz část “Nepoužívejte přípravek Thorinane”. Rovněž sdělte svému lékaři, pokud trpíte jakýmkoli potížením se zády nebo pokud jste někdy již podstoupil(a) operaci zad.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve než začnete tento přípravek používat.

Pokud jste těhotná a máte mechanickou srdeční chlopu, může u Vás být vyšší riziko vzniku krevních sraženin. Váš lékař to s Vámi musí prodiskutovat.

Pokud kojíte nebo plánujete kojít, poraďte se se svým lékařem než užijete přípravek.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Thorinane nemá žádný vliv na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje.

Doporučuje se, aby lékař zaznamenal obchodní název a číslo šarže přípravku, který používáte.

### **Přípravek Thorinane obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tzn. je prakticky “bez sodíku”.

## **3. Jak se přípravek Thorinane používá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Pokud Vám byl předepsán tento přípravek:**

- přípravek Thorinane podává obvykle lékař nebo zdravotní sestra. Je to proto, neboť tento přípravek se podává ve formě injekce.
- Po propuštění z nemocnice může být i nadále nutné pokračovat v používání přípravku Thorinane a budete si ho podávat sám(a) (viz níže návod k použití, jako postupovat).
- přípravek Thorinane se obvykle podává subkutánní injekcí (subkutánně).
- přípravek Thorinane lze podat injekcí do žíly (intravenózně) po určitých typech srdečního infarktu nebo operace.
- přípravek Thorinane lze přidat do hadičky dialyzačního okruhu vedoucí ven z těla (arteriální část) na začátku dialýzy.

Nepodávajte injekci přípravku Thorinane do svalu.

### **Jaké množství vám má být podáno**

- O tom, jaká dávka přípravku Thorinane Vám má být podána, rozhodne lékař. Dávka je závislá na důvodu, pro který se přípravek používá.
- Pokud máte onemocnění ledvin, může Vám být podaná menší dávka přípravku Thorinane.

#### **1. Léčba již vzniklých krevních sraženin v krvi**

- Obvyklá dávka je 150 IU (1,5 mg) na každý kilogram vaší tělesné hmotnosti jedenkrát denně nebo dávka 100 IU (1 mg) na každý kilogram vaší tělesné hmotnosti dvakrát denně.
- Lékař rozhodne, jak dlouho Vám bude podáván přípravek Thorinane.

#### **2. Zabránění tvorby krevních sraženin v následujících situacích:**

❖ *Operace nebo období snížené pohyblivosti v důsledku nemoci*

- Dávka bude závislá na tom, jaká je u Vás pravděpodobnost, že se Vám vytvoří sraženina. Dostanete dávku 2 000 IU (20 mg) nebo 4 000 IU (40 mg) přípravku Thorinane každý den.
- Pokud se chystáte na operaci, obvykle Vám bude první injekce podána 2 hodiny nebo 12 hodin před operací.
- Pokud máte v důsledku nemoci sníženou pohyblivost, za normální situace Vám bude podána dávka 4 000 IU (40 mg) přípravku Thorinane každý den.
- Lékař rozhodne, jak dlouho Vám bude podáván přípravek Thorinane.

❖ *Po prodělaném srdečním infarktu*

Přípravek Thorinane lze používat při dvou odlišných typech srdečního infarktu, jeden se nazývá STEMI (infarkt myokardu s elevací ST segmentu) a druhý je Non –STEMI (NSTEMI). Množství přípravku Thorinane, které Vám bude podáno, závisí na vašem věku a typu srdečního infarktu, který jste prodělal(a).

Srdeční infarkt typu NSTEMI:

- obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram tělesné hmotnosti každých 12 hodin.
- lékař Vás obvykle požádá, abyste užíval(a) rovněž aspirin (kyselina acetylsalicylová).
- lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Thorinane.

Srdeční infarkt typu STEMI, pokud máte méně než 75 roků:

- úvodní dávka 3 000 IU (30 mg) přípravku Thorinane Vám bude podána injekcí do žíly.
- Ve stejné chvíli Vám bude podán přípravek Thorinane injekcí pod kůži (subkutánní injekce). Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram hmotnosti, každých 12 hodin.
- lékař Vás obvykle požádá, abyste užíval(a) rovněž aspirin (kyselina acetylsalicylová).
- lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Thorinane.

Srdeční infarkt typu STEMI, pokud máte 75 let a více:

- obvyklá dávka je 75 IU (0,75 mg) na každý kilogram tělesné hmotnosti, každých 12 hodin.
- maximální dávka přípravku Thorinane v prvních dvou injekcích je 7500 IU (75 mg).
- lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Thorinane.

Pacienti po operaci, která se nazývá perkutánní koronární intervence (PCI):

Podle toho, kdy jste dostali naposledy přípravek Thorinane, může lékař rozhodnout o podání další dávky přípravku Thorinane před PCI operací. Podává se injekcí do žíly.

3. Zabránění tvorby krevních sraženin v hadičkách dialyzačního přístroje

- Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram tělesné hmotnosti.
- Přípravek Thorinane se přidává do hadičky dialyzačního přístroje vedoucí ven z těla (arteriální část) na začátku dialýzy. Toto množství obvykle postačuje na 4-hodinovou dialýzu. Lékař ale může v případě nutnosti rozhodnout o podání další dávky sodné soli enoxaparinu 50 IU až 100 IU (0,5 až 1 mg) na kilogram hmotnosti.

Jak si podáte injekci přípravku Thorinane

Pokud jste schopný(á) si podat tento lék sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se provést injekci samostatně, pokud jste v tom nebyl(a) vyškolen(a). Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

***Před samostatným podáním injekce přípravku Thorinane***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že lék uvnitř je čirý roztok. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento lék, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu ve vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, kolik budete aplikovat.
- Zkontrolujte si břicho, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok,

- prosakování nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, promluvte si se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam lék aplikovat. Při každém podání změňte místo, kam aplikujete injekci – střídejte pravou a levou část Vašeho břicha. Tento lék by se měl aplikovat injekcí těsně pod kůži Vašeho břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
  - Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

**Návod pro samostatnou injekci přípravku Thorinane**

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete aplikovat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli v relaxované poloze. Ujistěte se, že vidíte místo, kam budete injekci aplikovat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo postel s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně Vašeho břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm mimo Váš pupek a zevně směrem k Vaším bokům.

**Pamatujte:** Neaplikujte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem Vašeho pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Střídejte místo, kam injekci aplikujete, mezi pravým a levým bokem na Vašem břiše, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce aplikovala.

- 4) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhoďte. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.



**Nestlačujte** píst před aplikací injekce, abyste odstranili(a) vzduchové bubliny. To může vést ke ztrátě léku. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

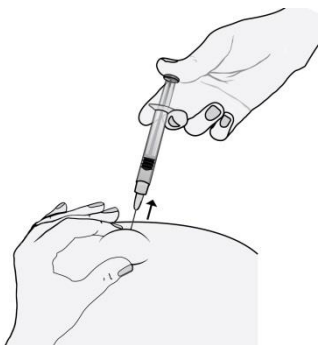
- 5) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

**Dbejte na přidržení kožní řasy v průběhu injekce.**

- 6) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte celou délku jehly do kožní řasy.



- 7) Zatlačte na píst prstem. Tím se lék aplikuje do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy v průběhu injekce.
- 8) Jehlu vytáhněte.



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po aplikaci injekce.**

- 9) Vyhod'te použitou stříkačku s jejím ochranným pouzdem do poskytnuté nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, dejte ji svému lékaři nebo sestře domácí péče, aby je zlikvidovala. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

#### **Změna antikoagulační léčby**

- *Přechod z přípravku Thorinane na přípravky na ředění krve, které se nazývají antagonisté vitamínu K (např. warfarin)*  
Lékař bude požadovat, aby Vám byly provedeny krevní testy s názvem INR, a podle jejich výsledků Vám sdělí, kdy si máte přestat podávat přípravek Thorinane.
- *Přechod z přípravků na ředění krve, které se nazývají antagonisté vitamínu K (např. warfarin) na přípravek Thorinane*  
Přestaňte užívat přípravek, který je antagonistou vitamínu K. Lékař bude požadovat, aby Vám byly provedeny krevní testy s názvem INR, a podle jejich výsledků Vám sdělí, kdy si máte začít podávat přípravek Thorinane.
- *Přechod z přípravku Thorinane na léčbu přímým perorálním antikoagulanciem*  
Přestaňte si podávat přípravek Thorinane. Začněte užívat přímý perorální antikoagulant 0-2 hodiny před časem, který jste měl(a) určený původně k podání další injekce, potom pokračujte jako obvykle.
- *Přechod z léčby přímým perorálním antikoagulanciem na přípravek Thorinane*  
Přestaňte užívat přímý perorální antikoagulant. Nezačínajte používání přípravku Thorinane do 12 hodin po poslední dávce přímého perorálního antikoagulancia.

#### **Použití u dětí a dospívajících**

Bezpečnost a účinnost přípravku Thorinane u dětí a dospívajících nebyla hodnocena.

#### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Thorinane, než jste měl(a)**

Pokud se domníváte, že jste si podal(a) příliš velké nebo malé množství přípravku Thorinane, okamžitě to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře a to i tehdy, pokud nepocítíte žádné obtíže. Pokud si náhodou vpíchne nebo požije přípravek Thorinane dítě, okamžitě jej dopravte na pohotovost do nemocnice.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Thorinane**

Pokud si zapomenete podat dávku, podejte si ji ihned, jak si vzpomenete. **Nepodávejte** si dvojnásobnou dávku v ten stejný den, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud si budete vést denní záznamy, pomůže Vám to předejít vynechání dávky.

#### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Thorinane**

Pokud máte jakékoli další otázky týkající se použití tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Je pro Vás důležité, abyste pokračoval(a) v podávání injekcí přípravku Thorinane dokud lékař nerozhodne o ukončení. Pokud přestanete dříve, může dojít k tvorbě krevní sraženiny, což může být velmi nebezpečné.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako ostatní přípravky (přípravky na snižování srážlivosti krve), i přípravek Thorinane může způsobit krvácení, které může být potenciálně život ohrožující. V některých případech nemusí být krvácení zjevné.

Při jakémkoli krvácení, které se samo nezastaví nebo pokud spozorujete příznaky krvácení (neobvyklá slabost, únava, bledost, závrať, bolest hlavy nebo nevysvětlitelné otoky), okamžitě to konzultujte s lékařem.

Lékař může rozhodnout, či nařídí podrobnější sledování nebo Vám změní léčbu.

Prestaňte používat přípravek Thorinane a sdělte ihned lékaři nebo zdravotní sestře, pokud zpozorujete jakékoli porjevy těžké alergické reakce (například obtíže s dýcháním, otok rtů, úst, hrdla nebo očí).

Okamžitě sdělte lékaři

- Pokud se u Vás projeví jakékoliv podezření na ucpání cévy krevní sraženinou, jako je:
  - Křečovitá bolest, zčervenání, pocit tepla nebo otok jedné končetiny – toto jsou příznaky hluboké žilní trombózy
  - dýchavičnost, bolest na hrudníku, mdloby nebo vykašlávání krve – toto jsou příznaky plicní embolie
- Pokud se u Vás objeví bolestivá vyrážka s tmavočervenými subkutánními skvrnami, které se neztratí, když je stlačíte.

Lékař může nařídit, aby Vám byl proveden krevní test na kontrolu počtu krevních doestíček.

#### **Celkový seznam možných vedlejších účinků:**

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- krvácení
- zvýšení jaterních enzymů

Časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- jednodušší tvorba modřin, než je obvyklé. Může to být z důvodu nízkého počtu krevních destiček.
- růžové skvrny na kůži. Tvoří se nejčastěji v místě vpichu injekce přípravku Thorinane.
- kožní vyrážka (pupínky, kopřivka).
- svědění zarudlá kůže.
- modřina nebo bolest v místě vpichu.
- pokles počtu červených krvinek.
- vysoký počet krevních destiček
- bolest hlavy.

Méně časté (mohou postihnout více než 1 z 100 lidí)

- náhlá silná bolest hlavy. Může být projevem krvácení do mozku.
- pocit napětí a otoku žaludku. Může to být projev krvácení do žaludku.
- velké červené nepravidelně tvarované kožní léze s puchýři nebo bez nich.
- podrážděná kůže (lokální podráždění).
- spozorujete žluté zbarvení kůže nebo očí a máte tmavší moč. Mohou to být projevy jaterních potíží.

**Vzácné** (mohou postihnout více než 1 z 1000 lidí)

- Těžká alergická reakce. K projevům patří: vyrážka, obtíže při polykání nebo dýchání, otok rtů, tváře, hrdla nebo jazyku.
- zvýšená hladina draslíku v krvi. Je pravděpodobnější u lidí s onemocněním jater nebo s cukrovkou. Lékař to může zkontrolovat provedeným krevním testem.
- zvýšený počet eozinofilů (typ bílých krvinek) v krvi. Lékař to může zkontrolovat provedeným krevním testem.
- vypadávání vlasů.
- osteoporóza (stav, kdy jsou kosti náchylnější na zlomeninu) po dlouhodobém používání.
- brnění, mravenčení a svalová slabost (zejména v dolní části těla), pokud podstoupíte spinální nebo epidurální anestézi.
- ztráta kontroly nad močovým měchýřem nebo střevy (nemůžete kontrolovat, kdy jít na toaletu).
- Zdrsnění kůže nebo bulka v místě vpichu.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Thorinane uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.  
Po rozředění je třeba roztok použít během 8 hodin.

Nepoužívejte tento lék, pokud zaznamenáte jakoukoliv viditelnou změnu ve vzhledu roztoku.

Předplněné injekční stříkačky přípravku Thorinane jsou pouze k podání jedné dávky. Nepoužitý lék zlikvidujte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Thorinane obsahuje**

- Léčivou látkou je enoxaparinum natricum.  
Jeden ml obsahuje 100 mg enoxaparinum natricum.  
Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,8 ml obsahuje 8000 IU (80 mg) enoxaparinum natricum.
- Další složkou je voda na injekci.

### **Jak přípravek Thorinane vypadá a co obsahuje toto balení**

0,8 ml roztoku v injekční stříkačce z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly je uzavřeno chlorbutylovou pryžovou zátkou a modrým polypropylenovým pístem.

Dodává se v balení se 2 nebo 10 předplněnými injekčními stříkačkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

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

**Výrobce**

National and Kapodistrian University of Athens,  
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"  
Panepistimiopolis Zografou,  
Atény, Attiki 15771  
Řecko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Thorinane 10000 IU (100 mg)/ml injekční roztok** Enoxaparinum natricum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Thorinane a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Thorinane používat
3. Jak se přípravek Thorinane používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Thorinane uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Thorinane a k čemu se používá**

Přípravek Thorinane obsahuje účinnou látku, která se nazývá sodná sůl enoxaparinu a patří mezi nízkomolekulární hepariny (LMWH - low molecular weight heparin).

Thorinane působí dvěma mechanismy.

- 1) Zastavení zvětšování existujících krevních sraženin. Pomáhá vašemu tělu při jejich rozkladu a brání jim působit další poškození.
- 2) Brání vzniku krevních sraženin ve Vaší krvi.

Přípravek Thorinane lze použít:

- k léčbě krevních sraženin, které se Vám už v krvi vytvořily
- k zabránění tvorby krevních sraženin v následujících situacích:
  - před operací a po operaci
  - pokud máte akutní chorobu a nacházíte se v období, během kterého máte sníženou pohyblivost
  - pokud trpíte nestabilní anginou (stav, kdy se do srdce nedostává dostatečné množství krve)
  - po srdečním infarktu
- na zabránění tvorby krevních sraženin v hadičkách dialyzačního přístroje (používá se u lidí, kteří mají onemocnění ledvin).

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Thorinane používat**

##### **Nepoužívejte přípravek Thorinane:**

- jestliže jste alergický(á) na sodnou sůl enoxaparinu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Mezi příznaky alergické reakce patří vyrážka, problémy s polykáním nebo s dýcháním, otok rtů, tváře, hrdla nebo jazyku.

- pokud jste alergický(á) na heparin nebo na jiné nízkomolekulární hepariny jako například nadroparin, tinzaparin nebo dalteparin.
- pokud se u vás v průběhu posledních 100 dní objevila taková reakce na heparin, která způsobuje velký pokles počtu krevních destiček - tato reakce se nazývá heparinem indukovaná trombocytopenie nebo pokud máte v krvi protilátky proti sodné soli enoxaparinu.
- pokud trpíte silným krvácením nebo stavem s vysokým rizikem krvácení (jako například žaludeční vřed, nedávné krvácení do mozku nebo oka).
- pokud používáte přípravek Thorinane k léčbě krevních sraženin a chystáte se podstoupit znecitlivění aplikované do páteře (spinální nebo epidurální anestezii) nebo odběr mozkomíšního moku z páteřního kanálu (lumbální punkci) během 24 hodin.

### **Upozornění a opatření**

Pokud používáte Thorinane, nesmí se zaměňovat s jinými přípravky patřícími do skupiny nízkomolekulárních heparinů. Je to z toho důvodu, že tyto přípravky nejsou úplně stejné a nemají stejnou aktivitu a postup při používání.

Dříve než použijete přípravek Thorinane, poraďte se so svým lékařem nebo lékárníkem.

- pokud se u Vás někdy objevila reakce na heparin, která způsobila závažný pokles počtu krevních destiček
- pokud se chystáte se podstoupit znecitlivění aplikované do páteře (spinální nebo epidurální anestezii) nebo odběr mozkomíšního moku z páteřního kanálu (lumbální punkci)(viz Operace a anestetika): musí být dodržen časový odstup mezi podáním přípravku THORINANE a touto procedurou.
- pokud máte mechanickou srdeční chlopeč
- pokud trpíte endokarditidou (infekce vnitřní výstelky srdce)
- pokud jste někdy měl(a) žaludeční vřed
- pokud jste nedávno prodělal(a) mozkovou příhodu
- pokud máte vysoký krevní tlak
- pokud máte cukrovku nebo problémy s cévami v oku způsobené cukrovkou (diabetická retinopatie)
- pokud jste nedávno podstoupil(a) operaci oka nebo mozku
- pokud jste vyššího věku (nad 65 roků) především pokud máte víc jak 75 roků
- pokud máte onemocnění ledvin
- pokud máte onemocnění jater
- pokud jste podvyživený(á) nebo máte nadváhu
- pokud máte vysokou hladinu draslíku v krvi (dá se zkontrolovat krevními testy)
- pokud v současnosti užíváte přípravky ovlivňující krvácení (viz níže – Další léčivé přípravky).

Kvůli kontrole hladiny krevních destiček a draslíku v krvi Vám mohou být předtím, než začnete používat tento přípravek a potom v průběhu léčby v pravidelných intervalech prováděny krevní testy.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Thorinane**

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- warfarin – používá se k ředění krve
- aspirin (rovněž známý jako kyselina acetylsalicylová nebo ASA), klopidogrel nebo další přípravky, které se používají na zastavení tvorby krevních sraženin (viz též bod 3, “Změna antikoagulačního přípravku”)
- injekce dextranu – používá se jako objemová náhrada krve
- ibuprofen, diklofenak, ketorolak nebo jiné přípravky známé jako nesteroidní protizánětlivé léky, které se používají k léčbě bolesti a otoků při artritidě (zánět kloubů) nebo při dalších onemocněních
- prednisolon, dexametazon nebo další přípravky používané k léčbě astmatu, revmatoidní artritidy a dalších onemocnění

- přípravky zvyšující hladinu draslíku v krvi, jako jsou draselné soli, tablety podporující odvod vody z těla, další přípravky k léčbě srdečních onemocnění.

### **Operace a anestetika**

Pokud se chystáte podstoupit spinální punkci nebo operaci, při které se používají tlumící přípravky nazývané epidurální nebo spinální anestetika, sdělte svému lékaři, že užíváte přípravek Thorinane. Viz část “Nepoužívejte přípravek Thorinane”. Rovněž sdělte svému lékaři, pokud trpíte jakýmkoli potížením se zády nebo pokud jste někdy již podstoupil(a) operaci zad.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve než začnete tento přípravek používat.

Pokud jste těhotná a máte mechanickou srdeční chlopu, může u Vás být vyšší riziko vzniku krevních sraženin. Váš lékař to s Vámi musí prodiskutovat.

Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem než užijete přípravek.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Thorinane nemá žádný vliv na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje.

Doporučuje se, aby lékař zaznamenal obchodní název a číslo šarže přípravku, který používáte.

### **Přípravek Thorinane obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tzn. je prakticky “bez sodíku”.

## **3. Jak se přípravek Thorinane používá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Pokud Vám byl předepsán tento přípravek:**

- přípravek Thorinane podává obvykle lékař nebo zdravotní sestra. Je to proto, neboť tento přípravek se podává ve formě injekce.
- Po propuštění z nemocnice může být i nadále nutné pokračovat v používání přípravku Thorinane a budete si ho podávat sám(a) (viz níže návod k použití, jako postupovat).
- přípravek Thorinane se obvykle podává subkutánní injekcí (subkutánně).
- přípravek Thorinane lze podat injekcí do žíly (intravenózně) po určitých typech srdečního infarktu nebo operace.
- přípravek Thorinane lze přidat do hadičky dialyzačního okruhu vedoucí ven z těla (arteriální část) na začátku dialýzy.

Nepodávejte injekci přípravku Thorinane do svalu.

### **Jaké množství vám má být podáno**

- O tom, jaká dávka přípravku Thorinane Vám má být podána, rozhodne lékař. Dávka je závislá na důvodu, pro který se přípravek používá.
- Pokud máte onemocnění ledvin, může Vám být podaná menší dávka přípravku Thorinane.

#### **1. Léčba již vzniklých krevních sraženin v krvi**

- Obvyklá dávka je 150 IU (1,5 mg) na každý kilogram vaší tělesné hmotnosti jedenkrát denně nebo dávka 100 IU (1 mg) na každý kilogram vaší tělesné hmotnosti dvakrát denně.
- Lékař rozhodne, jak dlouho Vám bude podáván přípravek Thorinane.

#### **2. Zabránění tvorby krevních sraženin v následujících situacích:**

❖ *Operace nebo období snížené pohyblivosti v důsledku nemoci*

- Dávka bude závislá na tom, jaká je u Vás pravděpodobnost, že se Vám vytvoří sraženina. Dostanete dávku 2 000 IU (20 mg) nebo 4 000 IU (40 mg) přípravku Thorinane každý den.
- Pokud se chystáte na operaci, obvykle Vám bude první injekce podána 2 hodiny nebo 12 hodin před operací.
- Pokud máte v důsledku nemoci sníženou pohyblivost, za normální situace Vám bude podána dávka 4 000 IU (40 mg) přípravku Thorinane každý den.
- Lékař rozhodne, jak dlouho Vám bude podáván přípravek Thorinane.

❖ *Po prodělaném srdečním infarktu*

Přípravek Thorinane lze používat při dvou odlišných typech srdečního infarktu, jeden se nazývá STEMI (infarkt myokardu s elevací ST segmentu) a druhý je Non –STEMI (NSTEMI). Množství přípravku Thorinane, které Vám bude podáno, závisí na vašem věku a typu srdečního infarktu, který jste prodělal(a).

Srdeční infarkt typu NSTEMI:

- obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram tělesné hmotnosti každých 12 hodin.
- lékař Vás obvykle požádá, abyste užíval(a) rovněž aspirin (kyselina acetylsalicylová).
- lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Thorinane.

Srdeční infarkt typu STEMI, pokud máte méně než 75 roků:

- úvodní dávka 3 000 IU (30 mg) přípravku Thorinane Vám bude podána injekcí do žíly.
- Ve stejné chvíli Vám bude podán přípravek Thorinane injekcí pod kůži (subkutánní injekce). Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram hmotnosti, každých 12 hodin.
- lékař Vás obvykle požádá, abyste užíval(a) rovněž aspirin (kyselina acetylsalicylová).
- lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Thorinane.

Srdeční infarkt typu STEMI, pokud máte 75 let a více:

- obvyklá dávka je 75 IU (0,75 mg) na každý kilogram tělesné hmotnosti, každých 12 hodin.
- maximální dávka přípravku Thorinane v prvních dvou injekcích je 7500 IU (75 mg).
- lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Thorinane.

Pacienti po operaci, která se nazývá perkutánní koronární intervence (PCI):

Podle toho, kdy jste dostali naposledy přípravek Thorinane, může lékař rozhodnout o podání další dávky přípravku Thorinane před PCI operací. Podává se injekcí do žíly.

3. Zabránění tvorby krevních sraženin v hadičkách dialyzačního přístroje

- Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram tělesné hmotnosti.
- Přípravek Thorinane se přidává do hadičky dialyzačního přístroje vedoucí ven z těla (arteriální část) na začátku dialýzy. Toto množství obvykle postačuje na 4-hodinovou dialýzu. Lékař ale může v případě nutnosti rozhodnout o podání další dávky sodné soli enoxaparinu 50 IU až 100 IU (0,5 až 1 mg) na kilogram hmotnosti.

Jak si podáte injekci přípravku Thorinane

Pokud jste schopný(á) si podat tento lék sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáže, jak to udělat. Nepokoušejte se provést injekci samostatně, pokud jste v tom nebyl(a) vyškolen(a). Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

***Před samostatným podáním injekce přípravku Thorinane***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že lék uvnitř je čirý roztok. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento lék, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu ve vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, kolik budete aplikovat.
- Zkontrolujte si břicho, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, prosakování nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, promluvte si se svým lékařem nebo

- sestrou.
- Rozhodněte se, kam lék aplikovat. Při každém podání změňte místo, kam aplikujete injekci – střídejte pravou a levou část Vašeho břicha. Tento lék by se měl aplikovat injekcí těsně pod kůži Vašeho břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
  - Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

#### ***Návod pro samostatnou injekci přípravku Thorinane***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete aplikovat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli v relaxované poloze. Ujistěte se, že vidíte místo, kam budete injekci aplikovat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo postel s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně Vašeho břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm mimo Váš pupek a zevně směrem k Vaším bokům.

**Pamatujte:** Neaplikujte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem Vašeho pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Střídejte místo, kam injekci aplikujete, mezi pravým a levým bokem na Vašem břiše, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce aplikovala.

- 4) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

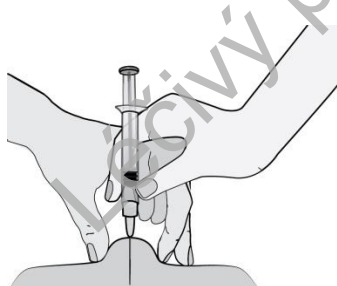


**Nestlačujte** píst před aplikací injekce, abyste odstranil(a) vzduchové bubliny. To může vést ke ztrátě léku. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čenokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

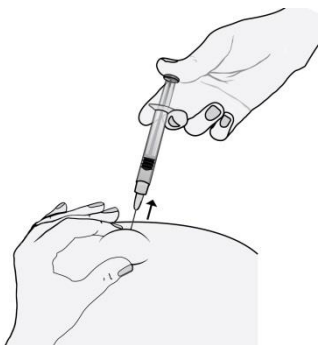
- 5) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

**Dbejte na přidržení kožní řasy v průběhu injekce.**

- 6) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte celou délku jehly do kožní řasy.



- 7) Zatlačte na píst prstem. Tím se lék aplikuje do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy v průběhu injekce.
- 8) Jehlu vytáhněte.



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po aplikaci injekce.**

- 9) Vyhod'te použitou stříkačku s jejím ochranným pouzdrém do poskytnuté nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, dejte ji svému lékaři nebo sestře domácí péče, aby je zlikvidovala. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

#### **Změna antikoagulační léčby**

- *Přechod z přípravku Thorinane na přípravky na ředění krve, které se nazývají antagonisté vitamínu K (např. warfarin)*  
Lékař bude požadovat, aby Vám byly provedeny krevní testy s názvem INR, a podle jejich výsledků Vám sdělí, kdy si máte přestat podávat přípravek Thorinane.
- *Přechod z přípravků na ředění krve, které se nazývají antagonisté vitamínu K (např. warfarin) na přípravek Thorinane*  
Přestaňte užívat přípravek, který je antagonistou vitamínu K. Lékař bude požadovat, aby Vám byly provedeny krevní testy s názvem INR, a podle jejich výsledků Vám sdělí, kdy si máte začít podávat přípravek Thorinane.
- *Přechod z přípravku Thorinane na léčbu přímým perorálním antikoagulanciem*  
Přestaňte si podávat přípravek Thorinane. Začněte užívat přímý perorální antikoagulant 0-2 hodiny před časem, který jste měl(a) určený původně k podání další injekce, potom pokračujte jako obvykle.
- *Přechod z léčby přímým perorálním antikoagulanciem na přípravek Thorinane*  
Přestaňte užívat přímý perorální antikoagulant. Nezačínajte používání přípravku Thorinane do 12 hodin po poslední dávce přímého perorálního antikoagulancia.

#### **Použití u dětí a dospívajících**

Bezpečnost a účinnost přípravku Thorinane u dětí a dospívajících nebyla hodnocena.

#### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Thorinane, než jste měl(a)**

Pokud se domníváte, že jste si podal(a) příliš velké nebo malé množství přípravku Thorinane, okamžitě to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře a to i tehdy, pokud nepocítíte žádné obtíže. Pokud si náhodou vpíchne nebo požije přípravek Thorinane dítě, okamžitě jej dopravte na pohotovost do nemocnice.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Thorinane**

Pokud si zapomenete podat dávku, podejte si ji ihned, jak si vzpomenete. **Nepodávejte** si dvojnásobnou dávku v ten stejný den, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud si budete vést denní záznamy, pomůže Vám to předejít vynechání dávky.

#### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Thorinane**

Pokud máte jakékoli další otázky týkající se použití tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Je pro Vás důležité, abyste pokračoval(a) v podávání injekcí přípravku Thorinane dokud lékař nerozhodne o ukončení. Pokud přestanete dříve, může dojít k tvorbě krevní sraženiny, což může být velmi nebezpečné.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako ostatní přípravky (přípravky na snižování srážlivosti krve), i přípravek Thorinane může způsobit krvácení, které může být potenciálně život ohrožující. V některých případech nemusí být krvácení zjevné.

Při jakémkoli krvácení, které se samo nezastaví nebo pokud spozorujete příznaky krvácení (neobvyklá slabost, únava, bledost, závrať, bolest hlavy nebo nevysvětlitelné otoky), okamžitě to konzultujte s lékařem.

Lékař může rozhodnout, či nařídí podrobnější sledování nebo Vám změní léčbu.

Prestaňte používat přípravek Thorinane a sdělte ihned lékaři nebo zdravotní sestře, pokud zpozorujete jakékoli porjevy těžké alergické reakce (například obtíže s dýcháním, otok rtů, úst, hrdla nebo očí).

Okamžitě sdělte lékaři

- Pokud se u Vás projeví jakékoliv podezření na ucpání cévy krevní sraženinou, jako je:
  - Křečovitá bolest, zčervenání, pocit tepla nebo otok jedné končetiny – toto jsou příznaky hluboké žilní trombózy
  - dýchavičnost, bolest na hrudníku, mdloby nebo vykašlávání krve – toto jsou příznaky plicní embolie
- Pokud se u Vás objeví bolestivá vyrážka s tmavočervenými subkutánními skvrnami, které se neztratí, když je stlačíte.

Lékař může nařídit, aby Vám byl proveden krevní test na kontrolu počtu krevních doestíček.

#### **Celkový seznam možných vedlejších účinků:**

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- krvácení
- zvýšení jaterních enzymů

Časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- jednodušší tvorba modřin, než je obvyklé. Může to být z důvodu nízkého počtu krevních destiček.
- růžové skvrny na kůži. Tvoří se nejčastěji v místě vpichu injekce přípravku Thorinane.
- kožní vyrážka (pupínky, kopřivka).
- svědící zarudlá kůže.
- modřina nebo bolest v místě vpichu.
- pokles počtu červených krvinek.
- vysoký počet krevních destiček
- bolest hlavy.

Méně časté (mohou postihnout více než 1 z 100 lidí)

- náhlá silná bolest hlavy. Může být projevem krvácení do mozku.
- pocit napětí a otoku žaludku. Může to být projev krvácení do žaludku.
- velké červené nepravidelně tvarované kožní léze s puchýři nebo bez nich.
- podrážděná kůže (lokální podráždění).
- spozorujete žluté zbarvení kůže nebo očí a máte tmavší moč. Mohou to být projevy jaterních potíží.

**Vzácné** (mohou postihnout více než 1 z 1000 lidí)

- Těžká alergická reakce. K projevům patří: vyrážka, obtíže při polykání nebo dýchání, otok rtů, tváře, hrdla nebo jazyku.
- zvýšená hladina draslíku v krvi. Je pravděpodobnější u lidí s onemocněním jater nebo s cukrovkou. Lékař to může zkontrolovat provedeným krevním testem.
- zvýšený počet eozinofilů (typ bílých krvinek) v krvi. Lékař to může zkontrolovat provedeným krevním testem.
- vypadávání vlasů.
- osteoporóza (stav, kdy jsou kosti náchylnější na zlomeninu) po dlouhodobém používání.
- brnění, mravenčení a svalová slabost (zejména v dolní části těla), pokud podstoupíte spinální nebo epidurální anestézi.
- ztráta kontroly nad močovým měchýřem nebo střevy (nemůžete kontrolovat, kdy jít na toaletu).
- Zdrsnění kůže nebo bulka v místě vpichu.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Thorinane uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.  
Po rozředění je třeba roztok použít během 8 hodin.

Nepoužívejte tento lék, pokud zaznamenate jakoukoliv viditelnou změnu ve vzhledu roztoku.

Předplněné injekční stříkačky přípravku Thorinane jsou pouze k podání jedné dávky. Nepoužitý lék zlikvidujte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Thorinane obsahuje**

- Léčivou látkou je enoxaparinum natricum.  
Jeden ml obsahuje 100 mg enoxaparinum natricum.  
Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 1,0 ml obsahuje 10000 IU (100 mg) enoxaparinum natricum.
- Další složkou je voda na injekci.

### **Jak přípravek Thorinane vypadá a co obsahuje toto balení**

1,0 ml roztoku v injekční stříkačce z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly je uzavřeno chlorbutylovou pryžovou zátkou a modrým polypropylenovým pístem.

Dodává se v balení se 2 nebo 10 předplněnými injekčními stříkačkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

#### **Výrobce**

National and Kapodistrian University of Athens,  
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"  
Panepistimiopolis Zografou,  
Atény, Attiki 15771  
Řecko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

#### **Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován